CARDIOVASCULAR

TERAPEUTICĂ

Un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald

EDIŢIA A TREIA

SAUNDERS

ELSEVIER

1600 John F. Kennedy Blvd.

Suita 1800

Philadelphia, PA 19103-2899

TERAPEUTICA CARDIOVASCULARĂ: UN COMPONENT AL BOLII DE INIMA LUI BRAUNWALD

Copyright © 2007,2002,1996, de Saunders, o amprentă a Elsevier Inc.

Toate drepturile rezervate. Nicio parte a acestei publicaţii nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, înregistrare sau orice sistem de stocare şi recuperare a informaţiilor, fără permisiunea scrisă a editorului.

Permisiunile pot fi solicitate direct de la Departamentul pentru Drepturile în Ştiinţe ale Sănătăţii al Elsevier din Philadelphia, PA, SUA: telefon: (+1) 215 239 3804, fax: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com. De asemenea, vă puteţi completa cererea online prin intermediul paginii de pornire Elsevier (http://www.elsevier.com), selectând „Asistenţă pentru clienţi" şi apoi „Obţinerea permisiunilor".

Observa

Cunoştinţele şi cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări şi experienţă ne extind cunoştinţele, schimbările în practică, tratament şi terapia medicamentoasă pot deveni necesare sau adecvate. Cititorii sunt sfătuiţi să verifice cele mai actuale informaţii furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, să verifice doza sau formula recomandată, metoda şi durata de administrare şi contraindicaţiile. Este responsabilitatea medicului, bazându-se pe experienţa şi cunoştinţele sale despre pacient,

să facă diagnostice, să determine dozele şi cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte şi să ia toate măsurile de siguranţă corespunzătoare. În cea mai mare măsură a legii, nici editorul, nici editorii nu îşi asumă nicio răspundere pentru orice vătămare şi/sau daune aduse persoanelor sau proprietăţilor care decurg din sau sunt legate de orice utilizare a materialului conţinut în această carte.

Editorul

Datele de catalogare în publicaţie ale Bibliotecii Congresului

Terapia cardiovasculară: un însoţitor al bolii de inimă a lui Braunwald / [editat de]

Elliott M. Antman; redactori de secţie, Michael M. Givertz ... [et al.].—ed. a III-a.

p.; cm.

Companion v. to: Heart disease / editat de Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert Bonow. a 7-a ed. c2005.

Include referinţe bibliografice şi index.

ISBN 1-4160-3358-0

1. Sistemul cardiovascular-Boli-Tratament. I. Antman, Elliott M. II. Boli de inima. [DNLM: 1. Boli Cardiovasculare-terapie. WG 166 C2671 2007]

RC671.C37 2007

616.1'06—dc22 2006046238

Capitolul 4, Procesul de revizuire a reglementărilor pentru noi dispozitive cardiovasculare de Neal Muni şi Bram Zuckerman este în domeniul public.

Editor de achiziţii: Natasha Andjelkovic Editor de dezvoltare: Arlene Chappelle Director de servicii de editare: Frank Polizzano Manager de proiect: Jeff Gunning

Direcţia de proiectare: Steve Stave

Lucrând împreună pentru a creşte
bibliotecile în ţările în curs de dezvoltare
www.elsevier.com | www.bookaid.org | www.sabre.org

http://avaxho.me/blogs/ChrisRedfield

La

Dr. Karen Antman

Dr. Amy Antman Gelfand

Dr. David Eric Antman

Dr. Jeffrey Marc Gelfand

Colaboratori

William T. Abraham, MD, FACP, FACC, FAHA

Profesor de Medicină Internă şi Profesor Adjunct de Fiziologie şi Biologie Celulară, Colegiul de Medicină şi Sănătate Publică a Universităţii de Stat din Ohio; Şef, Divizia de Medicină Cardiovasculară şi Director adjunct, Davis Heart and Lung Research Institute, Columbus, Ohio

Dispozitive implantabile pentru managementul insuficienţei cardiace

Jonathan Abrams, MD

Profesor de Medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din New Mexico; Medic personal, Spitalul Universitar, Albuquerque, New Mexico

Opţiuni farmacologice pentru tratamentul bolii ischemice

Lishan Aklog, MD

Preşedinte, Centrul Cardiovascular şi Şef de Chirurgie Cardiovasculară, Institutul Inimii şi Plămânilor, Spitalul şi Centrul Medical St. Joseph, Phoenix, Arizona Chirurgie pentru Boli Valvulare de Inimă

Michelle A. Albert, MD, MPH

Asistent universitar de Medicină, Divizia Cardiovasculară şi Centrul pentru Prevenirea Bolilor Cardiovasculare; Medic asociat, Brigham and Women's Hospital, Boston Massachusetts

Prevenirea primară a cardiopatiei ischemice

Elliott M. Antman, MD

profesor de medicină la Harvard Medical School;

Investigator principal, Grupul de studiu TIMI şi director, Unitatea cardiacă Samuel A. Levine, Spitalul Brigham şi Femei, Boston, Massachusetts

Instrumente pentru evaluarea testelor şi terapiilor cardiovasculare

Anelechi Anyanwu, MD, MSc, FRCS (CTh)

Profesor asociat, Şcoala de Medicină Mount Sinai;

Director al Transplantului Inimă şi Inimă-Plămân, Centrul Medical Mount Sinai, New York, New York

Chirurgie pentru boala valvulară cardiacă

Rishi Arora, MD

profesor asistent de medicină, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine; Medic curant, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Rolul defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile în prevenirea primară şi secundară a morţii cardiace subite

George L. Bakris, MD

profesor de medicină, Universitatea din Chicago Pritzker School of Medicine; Medic personal, Spitalele Universităţii din Chicago, Chicago, Illinois

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacientii cu boli renale

Eric R. Bates, MD

Profesor de Medicină Internă, Facultatea de Medicină a Universităţii din Michigan, Ann Arbor, Michigan

Infarct miocardic cu denivelare ST

Edmund A. Bermudez, MD, MPH

Asistent profesor de medicină, Tufts University School of Medicine, Boston; Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Clinica Lahey, Burlington, Massachusetts

Momentul optim al intervenţiei chirurgicale şi mecanice în boala cardiacă valvulară nativă

Christopher H. Cabell, MD, MHS, FACC

Profesor asistent, Duke University School of Medicine şi Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina Prevenirea şi Tratamentul Endocarditei

David A. Calhoun, MD

Profesor asociat de medicină, Universitatea din Alabama la Birmingham School of Medicine, Birmingham, Alabama Hipertensiune rezistentă

Robert M. Califf, MD

Profesor de Medicină şi Prorector pentru Clinică

Cercetare, Duke University School of Medicine; Director, Duke Clinical Research Institute, Durham, Carolina de Nord

Instrumente pentru evaluarea testelor şi terapiilor cardiovasculare

David J. Callans, MD

profesor de medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Pennsylvania; Director, Laboratorul de Electrofiziologie, Spitalul Universităţii din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Tratamentul nonfarmacologic al tahiaritmiilor

George Chrysant, MD

Profesor asistent clinic de medicină, Universitatea din Oklahoma; Director, Advanced Cardiac Imaging, Integris Baptist Medical Center, Oklahoma City, Oklahoma Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacientul cu boli cardiovasculare

Jay N. Cohn, MD

Profesor de medicină, Universitatea din Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota

Managementul farmacologic al insuficienţei cardiace în cadrul ambulatoriului

Wilson S. Colucci, MD, FACC, FAHA

Şef, Medicină Cardiovasculară, Centrul Medical al Universităţii din Boston, Boston, Massachusetts

Strategii pentru managementul insuficienţei cardiace decompensate

Gregory S. Couper, MD

profesor asistent de chirurgie, Harvard Medical School; Director chirurgical de transplant de inimă şi asistenţă circulatorie, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Dispozitive de suport circulator

George D. Dangas, MD, PhD

Profesor asociat de Medicină, Centrul Medical al Universităţii Columbia; Director de program, Bursa de Cardiologie Intervenţională, New York Presbyterian Hospital/Columbia, New York, New York

Tratament cu stenturi cu eliberare de medicamente

Jacqueline Suk Danik, MD, MPH

Instructor în Medicină, Harvard Medical School; Personal cardiolog, Centrul pentru Prevenirea Bolilor Cardiovasculare, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts Prevenirea primară a bolilor cardiace ischemice

Michael H. Davidson, MD

profesor de medicină, Colegiul de Medicină Rush; Director de Cardiologie Preventivă, Centrul Medical al Universităţii Rush;

Director medical executiv, Radiant Research, Chicago, Illinois Terapie farmacologică pentru hipertrigliceridemie şi HDL scăzut: justificare pentru terapia combinată

John P. DiMarco, MD, PhD

profesor de medicină, Universitatea din Virginia, Facultatea de Medicină; Director, Electrofiziologie clinică-UVA, Sistemul de sănătate al Universităţii din Virginia, Charlottesville, Virginia Managementul farmacologic acut şi cronic al tahicardiei supraventriculare

Helmut Drexler, MD

Profesor de medicină, Departamentul de Cardiologie şi Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania Terapii genetice şi terapii cu celule stem (terapie cu celule stem pentru tulburări cardiovasculare)

Victor J. Dzau, MD

James B. Duke profesor de medicină şi cancelar pentru afaceri de sănătate, Duke University School of Medicine, Durham, Carolina de Nord

Terapii genetice şi terapii cu celule stem (Terapiile genice pentru boli cardiovasculare: unde suntem şi unde mergem)

Stephen G. Ellis, MD

profesor asistent de medicină, Universitatea din Michigan Medical School, Dearborn, Michigan; Profesor de Medicină, Colegiul de Medicină şi Sănătate Publică a Universităţii de Stat din Ohio, Columbus, Ohio; profesor de medicină, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine de la Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; Director, Jones Cardiac Laboratories, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio

Abordări mecanice ale intervenţiei coronariene percutanate

Rodney H. Falk, MD, FACC, FRCP

profesor clinic asociat de medicină, Harvard Medical School; Profesor adjunct de Medicină, Universitatea din Boston

Facultatea de Medicină; Medic asociat, Brigham şi

Spitalul de femei din Boston, Massachusetts

Fibrilaţia atrială

Bonita Falkner, MD

Profesor de Medicină şi Pediatrie, Colegiul Medical Jefferson al Universităţii Thomas Jefferson; Medic personal, Spitalul Universitar Thomas Jefferson, Philadelphia, Pennsylvania

Managementul hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi

James C. Fang, MD

profesor asociat de medicină, Case School of Medicine; Director clinic de cardiologie şi director medical pentru insuficienţă cardiacă, transplant şi asistenţă circulatorie, Spitalele universitare din Cleveland, Cleveland, Ohio Dispozitive de sprijin circulator

John D. Ferguson, MB, ChB, FACC

Profesor asistent de Medicină, Departamentul de Medicină, Sistemul de Sănătate al Universităţii din Virginia, Charlottesville, Virginia

Managementul farmacologic acut şi cronic al tahicardiilor supraventriculare

Lisa W. Forbess, MD

Profesor asistent de medicină, Universitatea din Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas

Opţiuni farmacologice pentru tratarea bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii

Keith AA Fox, MB, ChB, FRCP, FESC

Profesor de Cardiologie, Consultant Cardiolog, Universitatea din Edinburgh, Edinburgh, Regatul Unit

Angina cronică stabilă

Jane Freedman, PhD

Profesor asociat de Medicină şi Farmacologie,

Şcoala de Medicină a Universităţii din Boston, Boston, Massachusetts

Opţiuni farmacologice pentru tratamentul bolii ischemice

Daniel R. Frisch, MD

Fellow clinic în electrofiziologie cardiacă, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Rolul defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile în prevenirea primară şi secundară a morţii cardiace subite

William H. Frishman, MD

Rosenthal profesor si presedinte, Departamentul de Medicina, si profesor de Farmacologie, New York Medical College; Director de Medicină, Centrul Medical Westchester, Valhalla, New York

Opţiuni farmacologice pentru tratamentul bolii ischemice

Victor F. Froelicher, MD

profesor de medicină, Facultatea de Medicină a Universităţii Stanford, Stanford; Director, ECG şi laborator de exerciţii fizice, Sistemul de îngrijire a sănătăţii pentru problemele veteranilor Palo Alto, Palo Alto, California

Reabilitarea Pacientului cu Boală Cardiovasculară

William H. Gaasch, MD

profesor de medicină, Universitatea din Massachusetts Medical School, Worcester; Clinica Lahey, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Burlington, Massachusetts Timpul optim al intervenţiei chirurgicale şi mecanice în bolile cardiace valvulare native

Todd W. Gehr, MD

Profesor de Medicină şi Farmacologie, Colegiul Medical din Virginia din Virginia Commonwealth University; Preşedinte, Divizia de Nefrologie, VCU Health Systems, Richmond, Virginia

Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale

Robert P. Giugliano, MD, SM

profesor asistent de medicină, Harvard Medical School;

Medic asociat, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST

Michael M. Givertz, MD

profesor asistent de medicină, Harvard Medical School; Director medical, Transplant de inima si asistenta circulatorie, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. Managementul farmacologic al insuficientei cardiace in cadrul ambulatoriului; Strategii pentru managementul insuficienţei cardiace decompensate

Bruce R. Gordon, MD

Profesor, Medicină Clinică şi Chirurgie, Colegiul Medical Weil din Universitatea Cornell; Membru senior, Institutul Rogosin, New York, New York

Paşii dincolo de dieta şi terapia medicamentoasă pentru hipercolesterolemia severă

Gene A. Gulliver, MD, PhD

Fellow in Medicina Cardiovasculara, Universitatea din Wisconsin Scoala de Medicina si Sanatate Publica/University of Wisconsin Hospital and Clinics, Madison, Wisconsin

Managementul factorilor de risc şi modificarea stilului de viaţă în insuficienţa cardiacă

Brian D. Hoit, MD

profesor de medicină, fiziologie şi biofizică, Case School of Medicine; Director, Ecografie Cardiovasculară, Spitalele Universitare din Cleveland, Cleveland, Ohio

Tratamentul bolii pericardice

Priscilla Y. Hsue, MD, FACC

profesor asistent de medicină, Universitatea din California,

San Francisco, Şcoala de Medicină, San Francisco, California

Tratamentul manifestărilor cardiovasculare ale HIV

Lisa Cooper Hudgins, MD

Profesor asociat de Pediatrie în Medicină, Colegiul Medical Weil din Universitatea Cornell; Membru senior, Institutul Rogosin, New York, New York

Paşii dincolo de dieta şi terapia medicamentoasă pentru hipercolesterolemia severă

Jason T. Jacobson, MD

profesor asistent de medicină, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine; Medic personal, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Tratamentul nonfarmacologic al tahiaritmiilor

Alan H. Kadish, MD, FACC

Chester si Deborah C. Cooley Profesor de Medicina, Universitatea Northwestern Feinberg Scoala de Medicina; Medic curant, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Rolul defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile în prevenirea primară şi secundară a morţii cardiace subite

Juhana Karha, MD

Fellow, Internaţional Cardiology, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Abordări mecanice ale intervenţiei coronariene percutanate

Radhika Katakam, MD

Şcoala de Medicină a Universităţii din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Urgente hipertensive

Nitin Khosla, MD

Fellow în hipertensiune, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacientii cu boli renale

Marie Krousel-Wood, MD, MSPH

Profesor clinic de Epidemiologie, Şcoala de Sănătate Publică şi Medicină Tropicală a Universităţii Tulane; Profesor clinic de Medicină de Familie şi Comunitate, Facultatea de Medicină a Universităţii Tulane; Director, Centrul de Cercetare în Sănătate, Fundaţia Clinicii Ochsner, New Orleans, Louisiana

Evaluarea inițială și abordarea pacientului cu hipertensiune arterială

Joel Kupersmith, MD

Ofițer șef de cercetare și dezvoltare, Departamentul Afacerilor Veteranilor, Administrația pentru Sănătatea Veteranilor, Washington, DC

Instrumente de evaluare a testelor cardiovasculare și

Terapii

Frederick G. Kushner, MD, FACC, FAHA

Director Medical, Clinica Inimii din Louisiana; Profesor asociat clinic, Departamentul de Medicină, Școala de Medicină a Universității Tulane, New Orleans, Louisiana Infarct miocardic cu denivelare ST

Michael J. Landzberg, MD

profesor asistent de medicină, Harvard Medical School; Director, Boston Adult Congenital Heart (BACH) și Grupul de Hipertensiune Pulmonară, Departamentul de Cardiologie, Spitalul Brigham și Femei, Spitalul de Copii și Centrul Medical Beth Israel Deaconess, Boston,

Massachusetts

Îngrijirea adulților cu boli cardiace congenitale; Tratamentul hipertensiunii pulmonare idiopatice severe

Michael Lincoff, MD

profesor de medicină, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine de la Case Western Reserve University; Vicepreşedinte pentru Cercetare, Departamentul de Medicină Cardiovasculară și Director, Centrul de Coordonare Cardiovascular al Clinicii Cleveland, Fundația Clinicii Cleveland, Cleveland, Ohio Abordări mecanice ale coronarienilor percutanate

Intervenție

William H, Maisel, MD, MPH

profesor asistent de medicină, Harvard Medical School; Director, Pacemaker and ICD Service, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Stimolatoare cardiace și defibrilatoare-cardiovertice implantabile

J. Michael Mangrum, MD

Profesor asociat de Medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Virginia; Director, Centrul de Fibrilaţie Atrială, Centrul Medical al Universităţii din Virginia, Charlottesville, Virginia

Managementul farmacologic acut şi cronic al tahicardiilor supraventriculare

Giuseppi Martucci, MD

Profesor asistent, Facultatea de Medicină a Universităţii McGill; Director de cateterizare, Unitatea McGill pentru adulţi pentru boli cardiace congenitale (MAUDE), Centrul de sănătate universitar McGill, Montreal, Quebec, Canada

Îngrijirea adulţilor cu boli cardiace congenitale

Barry J. Materson, MD, MBA

Profesor de Medicină, Universitatea din Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Evaluarea iniţială şi abordarea pacientului cu hipertensiune arterială

Michael A. Mathier, MD

profesor asistent de medicină, Universitatea din Pittsburgh, Facultatea de Medicină; Director, Cardiovascular Fellowship Program, şi director, Pulmonary Hypertension Program, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Dispozitive pentru transplant cardiac şi suport circulator

Kathy McManus, MS, RD

Director, Departamentul de Nutriţie, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Bolile cardiovasculare şi modificarea stilului de viaţă

Judith Meadows, MD

Fellow în cardiologie clinică şi de cercetare, Divizia Cardiovasculară, Harvard Medical School/Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Prevenirea primară a cardiopatiei ischemice

Luis G. Melo, BSc, MSc, PhD

Profesor asociat de Fiziologie şi Medicină şi Catedra de Cercetare în Canada în Cardiologie Moleculară, Facultatea de Medicină a Universităţii Queen, Kingston, Ontario, Canada

Terapii genetice şi terapii cu celule stem (Terapiile genice pentru boli cardiovasculare: unde suntem şi unde mergem)

Charles J. Mullany, MB, MS

profesor de chirurgie, Mayo Clinic College of Medicine;

Consultant, Chirurgie cardiotoracică, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Opţiuni de revascularizare pentru cardiopatia ischemică: bypass coronarian şi intervenţie coronariană percutanată

Mary Mullen, MD, PhD

Instructor în Pediatrie, Harvard Medical School; Director, Serviciul de hipertensiune pulmonară, Spitalul de copii, Boston, Massachusetts

Îngrijirea adulţilor cu boli cardiace congenitale

Neal I. Muni, MD, MSPH

Instructor în Medicină, Harvard Medical School; Medic asociat, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Procesul de revizuire a reglementărilor pentru noile dispozitive cardiovasculare

Srinivas Murali, MD

Profesor de medicină, Universitatea din Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Dispozitive pentru transplant cardiac şi suport circulator

Jonathan N. Myers, dr

Profesor asociat de Medicină, Facultatea de Medicină a Universităţii Stanford, Stanford; Cercetare în domeniul sănătăţii, Sistemul de îngrijire a sănătăţii Palo Alto, Departamentul Veteranilor, Palo Alto, California Reabilitarea pacientului cu boli cardiovasculare

Carlo Napolitano, MD, PhD

Profesor adjunct, Universitatea din Pavia Facultatea de Medicină; Om de ştiinţă principal, Cardiologie moleculară, IRCCS Fondatione S. Maugeri, Pavia, Italia

Genetica aritmiilor moştenite

Stanley Nattel, MD

Profesor de Medicină şi Catedra Paul-David în Electrofiziologie Cardiovasculară, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Montreal; Cardiolog, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada

Utilizarea medicamentelor cardiovasculare: principii farmacologice

David E. Newby, BSc(Hons), PhD, DM, FRCP

profesor de cardiologie, Universitatea din Edinburgh, Facultatea de Medicină; Cardiolog, Royal Infirmary, Edinburgh, Regatul Unit

Angina cronică stabilă

Mari K. Nishizaka, MD

Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Şcoala Absolventă de Ştiinţe Medicale a Universităţii Kyushu, Fukuoka, Japonia Hipertensiune Rezistă

Oon C. Ooi, MB, BCh

Fellow în Chirurgie Cardiotoracică, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Opţiuni de revascularizare pentru cardiopatia ischemică: bypass coronarian şi intervenţie coronariană percutanată

Suzanne Oparil, MD

profesor de medicină şi fiziologie şi biofizică, Universitatea din Alabama din Birmingham; Director, Programul de biologie vasculară şi hipertensiune arterială, Divizia de boli cardiovasculare, Departamentul de Medicină, Universitatea din Alabama din Birmingham, Birmingham, Alabama Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacientul cu boli cardiovasculare

Gail E. Peterson, MD

Profesor asistent, Universitatea din Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas

Prevenirea şi tratamentul endocarditei

Silvia G. Priori, MD, PhD

Profesor asociat de Cardiologie, Universitatea din Pavia Facultatea de Medicină; Director de Cardiologie Moleculară, IRCCS Fondatione S. Maugeri, Pavia, Italia

Genetica aritmiilor moştenite

Sharon C. Reimold, MD

Profesor asociat de Medicină, Universitatea din Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas

Opţiuni farmacologice pentru tratarea bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii

Charanjit S. Rihal, MD

profesor de medicină, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Boli cardiovasculare şi director, Laboratorul de cateterism cardiac, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota Opţiune de revasculare pentru boala cardiacă ischemică: grefarea bypassului arterial coronarian şi intervenţia coronariană percutanată

Frank M. Sacks, MD

Profesor de Prevenirea Bolilor Cardiovasculare, Departamentul de Nutriţie, Şcoala de Sănătate Publică Harvard şi profesor de Medicină, Şcoala de Medicină Harvard; Medic senior, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Boli cardiovasculare şi modificarea stilului de viaţă

Adam E. Saltman, MD, PhD

Medic asociat, Chirurgie cardiotoracică, Centrul Medical Maimonides, Brooklyn, New York

Opţiuni chirurgicale pentru tratamentul aritmiilor

John Schroeder, MD

Profesor de medicină, Divizia Cardiovasculară, Şcoala de Medicină a Universităţii Stanford, Stanford, California Opţiuni farmacologice pentru tratamentul bolii ischemice

Gary L. Schwartz, MD

Profesor asociat de Medicină, Colegiul de Medicină Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Hipertensiune arterială secundară: cauze vasculare renale

Farshad Shirazi, MSE, PhD, MD

Profesor asistent de Medicina Clinica de Urgenta si Farmacologie si Toxicologie, Universitatea din Arizona Colegiul de Medicina; Medic, Departamentul de Medicină de Urgenţă, Centrul Medical Universitar, Tucson, Arizona Farmacologia clinică a medicamentelor antiaritmice

Domenic A. Sica, MD

Profesor de Medicină şi Farmacologie, Colegiul Medical din Virginia din Virginia Commonwealth University; Preşedinte, Secţia de Farmacologie şi Hipertensiune, VCU Health Systems, Richmond, Virginia

Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale

Lynne W. Stevenson, MD

profesor de medicină la Harvard Medical School; Co-director, Programul de cardiomiopatie şi insuficienţă cardiacă, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Strategii pentru managementul inimii decompensate

Eșec

Neil J. Stone, MD

profesor de medicină clinică (cardiologie), Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine; Director medical, Centrul Vascular, Institutul Cardiovascular Bluhm, Spitalul Northwestern Memorial, Chicago,

Illinois

Medicament pentru LDL-Colesterol crescut

Nancy K. Sweitzer, MD, PhD

Profesor asistent, Departamentul de Medicina, Universitatea din Wisconsin Scoala de Medicina si Sanatate Publica; Director, Programul de insuficienţă cardiacă, Spitalul şi Clinicile Universităţii din Wisconsin, Madison, Wisconsin

Managementul factorilor de risc şi modificarea stilului de viaţă în insuficienţa cardiacă

Raymond R. Townsend, MD

Școala de Medicină a Universităţii din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Urgente hipertensive

Jason G. Umans, MD, PhD

Profesor asociat de Medicină şi Obstetrică şi Ginecologie, Georgetown University School of Medicine; Director ştiinţific, Penn Medical Lab, Institutul de Cercetare MedStar; Medic curant, Spitalul Universitar Georgetown şi Centrul Spitalului Washington, Washington, DC
Hipertensiune arterială în sarcină

Eric J. Velazquez, MD

Profesor asistent de medicină, Divizia de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Duke University School of Medicine/Duke Clinical Research Institute, Durham, Carolina de Nord

Tratamentul chirurgical al insuficienţei cardiace

Christopher A. Ward, dr

Profesor asociat, Departamentul de Fiziologie, Facultatea de Medicină a Universităţii Queen, Kingston, Ontario, Canada

Terapii genetice şi terapii cu celule stem (Terapiile genice pentru boli cardiovasculare: unde suntem şi unde mergem)

Jeffrey B. Washam, PharmD

Farmacist clinician, Duke Heart Center, Duke University Medical Center, Durham, Carolina de Nord

Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

David D. Waters, MD

profesor de medicină în rezidenţă, Universitatea din California, San Francisco, Facultatea de Medicină; Şef, Divizia de Cardiologie, Spitalul General San Francisco, San Francisco, California

Tratamentul manifestărilor cardiovasculare ale HIV

Michael A. Weber, MD

Profesor de Medicină, Universitatea de Stat din New York Colegiul de Medicină al Universităţii Downstate, Brooklyn, New York

Sindromul metabolic

Paul K. Whelton, MD, MSc

Profesor de Epidemiologie şi Medicină, Vicepreşedinte principal pentru Ştiinţe ale Sănătăţii, Decan, Şcoala de Medicină a Universităţii Tulane, Centrul de Ştiinţe ale Sănătăţii al Universităţii Tulane, New Orleans, Louisiana

Evaluarea iniţială şi abordarea pacientului cu hipertensiune arterială

Stephen D. Wiviott, MD

Instructor în Medicină, Harvard Medical School; Medic asociat, Medicină Cardiovasculară, Spitalul Brigham şi Femei, Boston Massachusetts

Sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST

Kai C. Wollert, MD

Profesor de medicină, Departamentul de Cardiologie şi Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania Terapii genetice şi terapii cu celule stem (terapie cu celule stem pentru tulburări cardiovasculare)

Raymond L. Woosley, MD, PhD

Profesor de Medicina si Farmacologie, Universitatea din Arizona Scoala de Medicina, Tucson, si Universitatea din Arizona Colegiul de Medicina-Phoenix, Phoenix; Preşedinte şi CEO, Institutul Critical Path, Tucson, Arizona Farmacologia clinică a medicamentelor antiaritmice

William F. Young, Jr., MD, MSc

profesor de medicină, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Divizia de Endocrinologie, Diabet, Metabolism şi Nutriţie, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Hipertensiune arterială secundară: cauze endocrine

Peter Zimetbaum, MD, FACC

profesor asociat de medicină, Harvard Medical School; Director clinic de cardiologie, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Fibrilaţia atrială

Bram D. Zuckerman, MD

Director, Divizia Dispozitivelor Cardiovasculare, Centrul pentru Dispozitive şi Sănătate Radiologică, Administraţia Alimentelor şi Medicamentelor, Rockville, Maryland

Procesul de revizuire a reglementărilor pentru noile dispozitive cardiovasculare

Cuvânt înainte

În urmă cu patru decenii, opţiunile de tratament disponibile pentru pacienţii cu boli cardiovasculare erau destul de limitate. Măsurile terapeutice majore au inclus repaus la pat şi warfarină pentru infarctul miocardic acut; nitroglicerina pentru angina pectorală; restricţie alimentară de sodiu, repaus la pat, digitalice şi diuretice mercuriale sau tiazidice pentru insuficienţa cardiacă; chinidină sau procainamidă pentru tahiaritmie; stimulatoare cardiace mari, stângace pentru blocarea completă a inimii; restricţie de sodiu şi agenţi de blocare a simpatiei pentru hipertensiune arterială severă; şi chirurgie paliativă pentru un număr limitat de malformaţii cardiace congenitale complexe. Hipertensiunea arterială uşoară sau chiar moderată nu a fost tratată şi nici nu au fost disponibili agenţi eficienţi pentru scăderea colesterolului seric la pacienţii cu boală coronariană şi hipercolesterolemie.

Revascularizarea coronariană percutanată, cardioverter-defibrilatoarele interne şi farmacoterapia modernă a ischemiei şi fibrinolizei miocardice nu fuseseră încă dezvoltate. [1-Antagoniştii adrenergici, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi statinele au fost de asemenea oprite în viitor.

Niciun aspect al medicinei nu a suferit o transformare mai radicală în ultimii 40 de ani decât terapia cardiovasculară, iar rezultatele au fost cu adevărat spectaculoase. Ratele generale de mortalitate din cauza bolilor de inimă au scăzut în mod constant, iar mortalitatea ajustată în funcţie de vârstă, secundară bolii coronariene, cea mai frecventă cauză a deceselor cardiovasculare, a scăzut cu aproape 1% pe an. Tratamentul eficient – deşi nu vindeca – al aproape tuturor formelor de boli de inimă este acum posibil, permiţând majorităţii pacienţilor cu boli cardiovasculare să trăiască o viaţă mai lungă de înaltă calitate.

Dr. Antman şi editorii săi asociaţi—Dr. de Lemos, Givertz, Josephson, Oparil şi Sacks — şi o constelaţie de autori superbi ar trebui felicitaţi pentru faptul că au furnizat cel mai cuprinzător text modern în terapia cardiovasculară. În loc să se concentreze strict asupra unei singure modalităţi terapeutice – medicamente, cardiologie intervenţională, dispozitive sau intervenţii chirurgicale – această carte contemporană, cu autoritate şi eminamente lizibilă se ocupă de managementul total al pacientului. Cele mai multe tipuri de terapie care pot fi oferite pentru anumite tulburări cardiovasculare sunt prezentate lucid şi suficient de detaliat pentru a servi drept bază pentru gestionarea marii majorităţi a pacienţilor cu boli cardiovasculare. Acest text excelent va fi de o valoare imensă nu numai pentru cardiologi, ci şi pentru medici internişti şi medicii primari, care îşi asumă responsabilităţi tot mai mari pentru managementul pacienţilor cu boli cardiovasculare.

Această a treia ediţie a Cardiovascular Therapeutics este în esenţă o carte nouă în comparaţie cu predecesorul său. Există trei noi editori de secţiune (Dr. James de Lemos, Michael Givertz şi Frank Sacks) şi mulţi colaboratori noi. Patruzeci şi două din cele 55 de capitole sunt noi sau revizuite radical. Cele trei anexe, privind medicamentele cardiovasculare, stimulatoarele cardiace şi cardioverter-defibrilatoare implantabile şi dispozitivele de suport circulator, vor fi extrem de utile.

Suntem foarte mândri că Cardiovascular Therapeutics este un însoţitor pentru Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Sperăm că noua ediţie, împreună cu celelalte cărţi disponibile acum ca volume însoţitoare pentru Bolile de inimă, vor servi ca un sistem extins de informaţii cardiovasculare.

Eugene Braunwald, MD

Peter Libby, MD Robert O. Bonow, MD Douglas P. Zipes, MD

Prefaţă

Această a treia ediţie a Cardiovascular Therapeutics, un text propus iniţial de regretatul Thomas Woodward Smith ca însoţitor al bolilor de inimă, continuă să sublinieze o abordare bazată pe dovezi a recomandărilor terapeutice pentru managementul pacientului cu boli cardiovasculare. Am avut privilegiul de a lucra cu un grup experimentat de editori de secţie—Dr. James de Lemos, Dr. Michael Givertz, Dr. Mark Josephson, Dr. Suzanne Oparil şi Dr. Frank Sacks — în pregătirea noii ediţii. Cititorului i se oferă recomandări de ultimă oră pentru tratamentul problemelor comune, cum ar fi boala cardiacă ischemică, insuficienţa cardiacă, dislipidemia, disritmiile, hipertensiunea arterială, bolile cardiace congenitale, bolile pericardice, tulburările cardiovasculare în timpul sarcinii şi endocardita infecţioasă.

Pentru această ediţie a Cardiovascular Therapeutics, 16 capitole sunt complet noi, iar 33 de capitole şi cele 3 anexe au fost revizuite radical. Capitolul introductiv despre instrumentele pentru înţelegerea dovezilor care conduc recomandările ghidurilor conţine informaţii noi importante din studiile clinice contemporane. Au fost adăugate capitole critice privind abordările terapeutice emergente, cum ar fi terapia genică şi terapia cu celule stem, precum şi rezultatele biologiei şi ale studiilor clinice cu stenturi cu eluţie de medicamente. Pentru a ajuta clinicianul să înţeleagă detaliile dezvoltării şi aprobării dispozitivelor cardiovasculare, reprezentanţi ai Administraţiei pentru Alimente şi Medicamente din SUA au contribuit cu un nou capitol. Anexa 1, privind medicamentele cardiovasculare, a fost actualizată pentru a reflecta completările la armamentarul farmacoterapeutic. Anexa 2 prezintă tabele, algoritmi şi cifre neprețuite pentru a ghida clinicianul prin procesul de selectare şi monitorizare a dispozitivelor pentru tratarea aritmiilor. Anexa 3 conţine cele mai recente informaţii despre dispozitivele de suport circulator intracorporeal şi extracorporeal.

Medicii de asistenţă medicală primară şi cardiologii dintr-o gamă de formare şi experienţă vor găsi această nouă ediţie a cărţii o resursă critică pentru practica lor. Încă o dată, există referinţe încrucişate extinse la cea de-a şaptea ediţie a Bolilor de inimă (denumită HD7e în acest manual), editată de Douglas Zipes, Peter Libby, Robert Bonow şi Eugene Braunwald. Folosind Cardiovascular Therapeutics împreună cu HD7e şi celelalte cărţi din seria însoţitoare într-un mod sinergic, clinicienii vor putea profita la maximum de un set extraordinar de bogat de resurse care au fost pregătite riguros.

Mulţumiri

O nouă ediţie a unui text precum Terapia cardiovasculară oferă o oportunitate de a recunoaşte contribuţiile multor indivizi. Formarea continuă în gândirea ştiinţifică riguroasă şi medicina clinică oferită de Eugene Braunwald este o experienţă preţuită pentru care sunt extrem de recunoscător. Colaborările ştiinţifice şi personale cu Joseph Loscalzo au fost un atu important în încadrarea gândirii mele în pregătirea acestei ediţii. Doresc, de asemenea, să mulţumesc generaţiilor de Fellows Diviziei Cardiovasculare şi profesorilor extraordinari de la Spitalul Brigham and Women's, sub conducerea lui Peter Libby, care a oferit inspiraţia şi mediul profesional pentru munca mea în Terapia Cardiovasculară. O notă specială de recunoştinţă se datorează colegilor mei din Grupul de studiu TIMI, mulţi dintre ei au contribuit atât direct, cât şi indirect la acest text. Sylvia Judd, asistenta mea administrativă, continuă să fie o resursă nepreţuită în nenumărate moduri legate de pregătirea şi producerea acestei cărţi.

În cele din urmă, în numele tuturor editorilor şi colaboratorilor de secţie, doresc să exprim aprecierea pentru eforturile echipei Elsevier care a lucrat cu sârguinţă pentru a publica acest text.

Elliott M. Antman, MD

Luare a deciziilor şi strategii terapeutice în medicina cardiovasculară

Capitolul 1

Instrumente pentru evaluarea testelor şi terapiilor cardiovasculare

Elliott M. Antman, Robert M. Califf şi Joel Kupersmith

CUPRINS CAPITOLUL

Interpretarea testelor de diagnostic 1 Meta-analiză 14

Studii clinice 2 Analiza cost-eficacitate 20

Cum să citiți și să interpretați un studiu clinic 11

Luarea deciziilor terapeutice în medicina cardiovasculară ar trebui să se desfășoare printr-o succesiune ordonată de evenimente, începând cu obținerea istoricului medical pertinent și efectuarea unui examen fizic (vezi capitolele 7 și 8 din Bolile de inimă, ed. a 7-a). În situația ideală, sunt comandate o varietate de teste de diagnosticare, iar rezultatele sunt integrate într-o evaluare a probabilității unei anumite stări de boală cardiacă. Pe baza acestor informații și a unei evaluări a dovezilor care susțin diferite tratamente, se formulează o strategie terapeutică. Scopul acestui capitol este de a oferi o privire de ansamblu asupra instrumentelor cantitative utilizate pentru interpretarea testelor de diagnostic, evaluarea studiilor clinice și selectarea unui plan de tratament. Principiile și tehnicile discutate servesc ca fundație pentru a pune în perspectivă restul terapiei cardiovasculare și servesc ca fundație pentru generarea de ghiduri pentru practica clinică.1 Aplicarea adecvată a instrumentelor de luare a deciziilor terapeutice care sunt descrise și aderarea la documentele de ghidare bazate pe instrumente se traduc în rezultate îmbunătățite pentru pacienți - un domeniu în care specialiștii în domeniul cardiovascular au distinși specialiști în domeniul medical2-5.

INTERPRETAREA TESTELOR DE DIAGNOSTIC

Un punct de plecare util pentru interpretarea unui test de diagnostic este tabelul standard 2 x 2 care descrie prezența sau absența bolii (după cum este determinată de un standard de aur) și rezultatele testului.6 Chiar înainte ca rezultatele testului să fie cunoscute, clinicienii ar trebui să estimeze probabilitatea de apariție a bolii pretest pe baza prevalenței acesteia într-o populație de pacienți cu caracteristici clinice similare cu pacientul evaluat. Deoarece niciun test de diagnosticare nu este perfect, o varietate de termeni statistici sunt utilizați pentru a descrie caracteristicile sale de funcționare (Fig. 1-1). Sensibilitatea este proporția de pacienți cu boală care au un test pozitiv. Specificitatea este proporția de pacienți fără boală care au un test negativ. Probabilitatea ca un test să fie negativ în prezența bolii este rata fals-negative, iar probabilitatea ca un test să fie pozitiv în absența bolii este rata fals-pozitive. Alți termeni utili sunt valoarea predictivă pozitivă, care descrie probabilitatea ca boala să fie prezentă dacă testul este pozitiv și valoarea predictivă negativă, care descrie probabilitatea ca boala să fie absentă dacă testul este negativ. Inițiativa STARD (Standarde pentru raportarea acurateței diagnosticului) stabilește linii directoare cu privire la modul în care ar trebui pregătite studiile rapoartelor privind acuratețea diagnosticului.7

Deoarece rezultatele testelor de diagnostic depind de profilurile pacienţilor studiaţi, raportul de probabilitate a fost introdus pentru a exprima de câte ori este mai mare (sau mai puţin) probabilitatea de a fi găsit un rezultat al testului la pacienţii cu boală comparativ cu cei fără boală (vezi Fig. 1-1). probabilitatea post-test a unei stări de boală). Înmulţind şansele de îmbolnăvire înainte de testare cu raportul de probabilitate, clinicienii pot stabili o probabilitate de boală post-test şi pot determina dacă această probabilitate

Boala

Termeni statistici

Sens = TP / (TP + FN) = P (T+ dacă D+) Spec = TN / (FP + TN) = P (T- dacă D-) FNR = FN / (TP + FN) = P (T- dacă D+) FPR = FP / (FP + TN) = P (T+ dacă D-)

PPV = TP / (TP + FP) = P (D+ dacă T+) NPV = TN I (FN + TN) = P (D- dacă T-)

Figura 1-1 Interpretarea testelor de diagnostic. Tabelul standard 2 x 2 (sus) repartizează pacienţii într-una dintre cele patru celule pe baza prezenţei sau absenţei bolii (conform unui standard de aur) şi a rezultatelor unui test de diagnostic (pozitiv sau negativ). Sunt indicaţi şapte termeni statistici folosiţi în mod obişnuit care descriu caracteristicile de funcţionare ale testului (stânga jos). Un termen util din punct de vedere clinic este raportul de probabilitate, care exprimă de câte ori un rezultat al testului este mai mult sau mai puţin probabil să fie găsit la pacienţii cu boală în comparaţie cu cei fără boală. Acest lucru le permite clinicienilor să îşi actualizeze estimarea pretestare a şanselor de îmbolnăvire (Dis) şi să formuleze o şansă de boală post-test. Termenii statistici pot fi interpretaţi în conformitate cu următorul exemplu: Sensibilitate = probabilitatea (P) ca testul să fie pozitiv (T+) dacă boala este prezentă (D+). False Neg (FN), fals negativ; False Pos (FP), fals pozitiv; FNR, rata fals-negative; FPR, rata fals-pozitive; LR, raportul de probabilitate; VPN, valoare predictivă negativă; PPV, valoare predictivă pozitivă; Sens, sensibilitate; Specific, specificitate; True Neg (TN), adevărat negativ; True Pos (TP) adevărat pozitiv.

depăşeşte pragul pentru tratament.9 De exemplu, la un pacient cu disconfort toracic, prezenţa supradenivelării segmentului ST pe ECG cu 12 derivaţii (test diagnostic) nu numai că creşte probabilitatea ca infarctul miocardic (IM [starea bolii]) să fie prezent, dar şi mută procesul de luare a deciziei la pragul de tratament, fără a testa necesitatea terapiei de reperfuzie ulterioară. La acelaşi pacient, o electrocardiogramă nediagnostică nu modifică în

mod apreciabil probabilitatea post-test a unui IM. Sunt necesare teste suplimentare (de exemplu, biomarkeri ai afectarii cardiace) pentru a stabili diagnosticul de IM.

Exemplul prezentat în Figura 1-1 este pentru un test de diagnostic care produce rezultate dihotomice – fie pozitive, fie negative. Multe teste în cardiologie oferă rezultate la scară continuă. De obicei, limitele de diagnosticare sunt stabilite pe baza compromisurilor dintre sensibilitate şi specificitate. În exemplul prezentat în Figura 1-2, o limită de diagnosticare în regiunea punctului A ar avea o sensibilitate ridicată deoarece identifică majoritatea pacienţilor cu boală (rezultate adevărat-pozitive), dar face acest lucru în detrimentul specificităţii reduse, deoarece declară în mod fals testul a fi anormal la pacienţii fără boală. Folosind o serie de limite de diagnosticare pentru un test pozitiv (de exemplu, vezi Fig. 1-2A până la C), o curbă caracteristică de operare a receptorului (ROC) poate fi trasată pentru a ilustra relaţia dintre sensibilitate şi (specificitate 1).9 Testele mai bune sunt cele în care curba ROC este poziţionată aproape de colţul din stânga sus. Comparaţia între două teste pe o gamă de limite de diagnosticare se realizează prin calcularea ariei sub curba ROC; testul cu suprafaţa mai mare este considerat superior.9 În practică, pentru mulţi clinicieni este dificil să aplice conceptele cantitative ilustrate în Figura 1-2 la pat. Acest lucru a determinat multe laboratoare să furnizeze rapoarte adnotate pentru a ajuta practicienii să formeze o estimare probabilistică a probabilităţii de apariţie a unei stări de boală.

TESTELE CLINICE

Nevoia de studii clinice

Recomandările terapeutice pentru diferite boli cardiovasculare discutate în acest text au fost formulate în urma unor investigaţii clinice intensive. Studiile observaţionale necontrolate ale populaţiilor oferă o perspectivă valoroasă asupra fiziopatologiei şi servesc drept sursă pentru ipoteze importante cu privire la valoarea potenţială a anumitor intervenţii. Cu toate acestea, este o terapie rară în medicină care are eficacitatea dramatică a penicilinei pentru pneumonia pneumococică, astfel încât datele epidemiologice sunt suficiente pentru acceptarea ştiinţifică şi adoptarea în practica clinică. Având în vedere variabilitatea istoriei naturale a bolilor cardiovasculare şi gama largă de răspunsuri individuale la intervenţii, anchetatorii clinici, reprezentanţii agenţiilor de reglementare şi medicii practicanţi au ajuns să recunoască valoarea

Figura 1-2 Influenţa limitelor de diagnosticare asupra interpretării performanţei testului. Stânga, Distribuţiile pacienţilor pentru care boala este prezentă (True Pos) şi boala este absentă (True Neg). Sunt prezentate trei niveluri diferite ale limitei de diagnosticare (A la C) pentru un test care este raportat pe o scară continuă. Limitul diagnostic A are o sensibilitate ridicată (identifică majoritatea pacienţilor cu adevărat pozitivi), deşi o face în detrimentul specificităţii reduse (un număr mare de pacienţi cu adevărat negativi sunt clasificaţi ca având boală). La cealaltă extremă, limita de diagnostic C are specificitate ridicată (puţini pacienţi cu adevărat negativi clasificaţi ca având boală), dar în detrimentul unei specificităţi

reduse (o mare parte dintre pacienţii cu adevărat pozitivi nu sunt clasificaţi ca având boală). Dreapta, curba caracteristică tipică a operatorului receptorului (ROC), ilustrând impactul nivelurilor de limită de la A la C în ceea ce priveşte sensibilitatea (SENS) şi specificitatea (SPEC).

un grup de control şi un studiu clinic efectuat riguros înainte de acceptarea pe scară largă a unui tratament.10 Secvenţa fazelor pentru evaluarea noilor terapii este văzută în Tabelul 1-1.

Medicina cardiovasculară a făcut o tranziţie de la practica bazată în mare parte pe raţionamentul fiziopatologic necantitativ la practica orientată în jurul „medicinei bazate pe dovezi."1 Importanţa acestui concept a fost întărită prin demonstrarea în studiile clinice că conceptele larg acceptate au fost asociate cu un efect advers substanţial asupra morţii.

ratele de talitate. Medicamentele antiaritmice de tip I au fost adesea prescrise din cauza frecventelor bătăi premature până când Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) a demonstrat că un astfel de tratament a crescut riscul de deces.11 În ciuda importanţei recunoscute a dovezilor empirice în ghidarea luării deciziilor terapeutice, doar odată cu apariţia computerelor puternice au început să răspundă nevoilor capacităţilor de calcul şi organizaţionale ale cercetătorilor.

În ciuda limitărilor actuale, recomandările terapeutice bazate pe dovezi care implică medicamente, dispozitive şi proceduri

sunt solicitate, cu îngrijire gestionată, măsuri de economisire a costurilor şi linii directoare publicate de grupuri autorizate care joacă roluri din ce în ce mai proeminente în structura medicinei clinice.12 Odată cu creşterea numărului de pacienţi vârstnici în populaţie, există, de asemenea, o nevoie clară de informaţii îmbunătăţite cu privire la răspunsul lor la intervenţiile terapeutice.13 Astfel, proiectarea, conduita, analiza, interpretarea şi prezentarea corectă a unei forme clinice indispensabile de „testare" indică investigatori.14,15 În ultimii câţiva ani, au avut loc o serie de scandaluri legate de studiile clinice, ceea ce a dus la neîncrederea publicului în procesul de studii clinice.16,17 O soluţie care a fost pusă în aplicare este un mandat ca studiile clinice să fie înregistrate pe un site web accesibil în domeniul public; De asemenea, au fost publicate exemple de set de date de înregistrare a studiilor clinice.18,19 Practicienii trebuie să dobândească, de asemenea, instrumentele pentru a citi în mod critic rapoartele din studiile clinice şi, atunci când este cazul, pentru a transpune rezultatele în practică clinică fără întârzierile îndelungate care au avut loc în trecut. Aceasta este o sarcină deosebit de importantă pentru medicii generalişti din cauza accentului sporit pus pe medicii de asistenţă medicală primară pentru a controla costurile de îngrijire a sănătăţii prin gestionarea bolilor cronice cu testarea adecvată şi trimitere. În plus, există dovezi că medicii generalişti sunt mai puţin conştienţi sau mai puţin siguri de rezultatele studiilor clinice decât specialiştii.20

Volumul mare şi gama largă de studii clinice în cardiologie sunt prea mari pentru ca chiar şi cel mai conştiincios individ să le digere în mod regulat. Acest lucru a stimulat un interes crescut pentru tehnicile biostatistice pentru a combina rezultatele din studiile randomizate controlate (RCT) ale aceleiaşi intervenţii într-o meta-analiză sau o prezentare generală.21

Proiectarea studiului clinic

Datorită importanţei rezultatelor studiilor clinice, este esenţial ca anchetatorii să formuleze cu atenţie întrebarea ştiinţifică la care trebuie să se răspundă şi să aibă estimări realiste ale dimensiunii eşantionului necesare pentru a arăta diferenţa aşteptată în tratamente. Studiile care concluzionează că nu există nicio diferenţă semnificativă statistic între tratamentul A şi tratamentul B sunt adesea subdimensionate şi nu au suficientă putere pentru a detecta o diferenţă atunci când există una cu adevărat. O structură organizaţională bine coordonată, constând din triişti cu experienţă, biostatisticieni şi analişti de date, este importantă pentru a preveni astfel de capcane în proiectarea studiului, cum ar fi evaluări nerealiste ale uşurinţei de recrutare a pacienţilor şi calendarul de finalizare a studiului.

Etapele unui studiu clinic sunt rezumate în Tabelul 1-2. Acestea ar trebui privite ca un ghid aproximativ pentru succesiunea ordonată a evenimentelor care caracterizează procesul de studiu clinic. Liniile de separare dintre etape sunt adesea neclare. De exemplu, locurile în care pacienţii sunt randomizaţi pot fi introduse în studiu într-un mod continuu, astfel încât unele dintre caracteristicile etapei de dezvoltare a protocolului să se suprapună cu faza de recrutare a pacientului. Este posibil ca unele dintre primele site-uri care înscriu pacienţi să câştige suficientă experienţă cu protocolul pentru a obţine rezultate diferite decât cele ale site-urilor care se alătură studiului mai târziu. Dovada acestui fenomen este de obicei căutată prin efectuarea unui test pentru interacţiunea dintre locul de înscriere şi efectul tratamentului atunci când datele sunt analizate. Situaţia poate deveni rapid destul de complexă atunci când se observă diferenţe internaţionale în efectul tratamentului – mai ales dacă beneficiul este observat predominant într-o regiune internaţională şi nu în altele.22 De notat, chiar şi după o secvenţă de dezvoltare complet executată de la studiile de fază I până la faza III, consecinţele adverse importante ale unui nou tratament pot să nu fie evidente. Deşi studiile de după punerea pe piaţă (fază IV) (a se vedea tabelul 1-1) se presupune teoretic să detecteze astfel de probleme şi să identifice tratamente care ar trebui retrase din utilizarea clinică, astfel de studii sunt rareori efectuate şi mai multe autorităţi au cerut renovarea procesului de reglementare a medicamentelor pentru a proteja populaţia de terapiile dăunătoare.23

Termenul de grup de control se referă la acei subiecţi dintr-un studiu clinic care primesc tratamentul cu care este comparată intervenţia de testare. Cerinţele pentru controlul şi tratamentele de testare sunt prezentate în Tabelul 1-3. Studiile controlate randomizate încorporează de obicei atât tratamente de testare, cât şi de control şi sunt considerate standardul de aur pentru evaluarea noilor terapii. Cu toate acestea, definiţia menţionată anterior a unui control nu necesită ca tratamentul să fie un placebo, deşi frecvent acesta este cazul, deoarece noile tratamente ar putea trebui comparate cu standardul actual de practică pentru a determina dacă sunt mai eficiente (de exemplu, noi agenţi antitrombină versus heparină nefracţionată; vezi capitolele 5 şi 10) sau într-un interval de eficacitate considerată inferioară clinică (de ex. regimul de perfuzie cu alteplază, vezi capitolele 5 şi 11).6 Această definiţie nu necesită ca grupul de control să fie o colecţie de subiecţi distincti de grupul de tratament studiat simultan şi alocaţi prin repartizare aleatorie. Alte posibilităţi includ controale concurente şi istorice nerandomizate, modele încrucişate şi studii de retragere, fiecare pacient servind ca membru atât al grupului de tratament, cât şi al grupului de control şi alocărilor de grup sau grup, în

Tabelul 1-3 Cerinţe pentru tratamentele de testare şi control

Ele trebuie să se distingă unele de altele.

Ele trebuie să fie justificate medical.

Trebuie să existe o bază etică pentru utilizarea oricărui tratament.

Utilizarea tratamentelor trebuie să fie compatibilă cu nevoile de îngrijire a sănătăţii ale pacienţilor din studiu.

Oricare tratament trebuie să fie acceptabil pentru a studia pacienţii şi pentru medicii care le administrează.

Trebuie să existe o îndoială rezonabilă cu privire la eficacitatea tratamentului de testare.

Ar trebui să existe motive să credem că beneficiile vor depăşi riscurile tratamentului.

Metoda de administrare a tratamentului trebuie să fie compatibilă cu nevoile de proiectare ale studiului (de exemplu, metoda de administrare trebuie să fie aceeaşi pentru toate tratamentele dintr-un studiu dublu-orb) şi ar trebui să fie cât mai asemănătoare cu lumea reală pe cât posibil.

Reproduce din Meinert C. Clinical Trials. Proiectare, conducere şi analiză. New York, Oxford University Press, 1986, p 469. care grupuri de subiecţi sau un loc de tratament este atribuit ca bloc fie pentru testare, fie pentru control.6

Există două tipuri largi de studii controlate: designul cu dimensiunea eşantionului fix, în care investigatorul specifică dimensiunea eşantionului necesară înainte de recrutarea pacienţilor şi designul secvenţial deschis sau închis, în care perechile secvenţiale de pacienţi sunt înrolate (unul pentru testare şi unul pentru control) numai dacă diferenţa cumulativă test-control faţă de perechile anterioare de pacienţi rămâne în limitele tridimensionale eficiente de obicei. design cu dimensiunea eşantionului fix şi este practic numai în situaţiile în care rezultatul de interes poate fi determinat imediat după înscriere. În plus, studiile cu design fix pot fi organizate într-o manieră în care randomizarea şi/sau urmărirea continuă până la atingerea numărului necesar de obiective, asigurându-se astfel că un număr inadecvat de obiective nu va împiedica interpretarea studiului.

Studiile caz-control care implică o comparaţie a persoanelor cu o boală sau un rezultat de interes (cazuri) cu un grup adecvat de subiecţi fără boală sau rezultat (martori potriviţi) sunt parte integrantă a cercetării epidemiologice, nu sunt studii strict clinice şi nu sunt discutate în acest capitol.24

Studii controlate randomizate

RCT este standardul faţă de care toate celelalte modele sunt comparate din mai multe motive.15 Pe lângă avantajul de a încorpora un grup de control, acest tip de studiu se concentrează în jurul procesului de randomizare, care are următoarele trei influenţe importante:

Reduce probabilitatea de bias de selecţie a pacienţilor în alocarea tratamentului, care poate apărea fie conştient, fie inconştient.

Ea sporește probabilitatea ca diferențele dintre grupuri să fie aleatorii, astfel încât grupuri comparabile de subiecţi să fie comparate, mai ales dacă dimensiunea eşantionului este suficient de mare.

Validează utilizarea testelor statistice comune, cum ar fi

Testul X2 pentru o comparaţie de proporţii şi testul t Student pentru o comparaţie de medii.9

Randomizarea poate fi fixată pe parcursul studiului sau poate fi adaptativă pe baza distribuţiei randomizării anterioare, a frecvenţelor caracteristice de bază sau a rezultatelor observate.25 Schemele fixe de randomizare sunt mai frecvente şi sunt specificate în continuare în funcţie de raportul de alocare (alocare uniformă sau neuniformă la grupurile de studiu), nivelurile de stratificare şi dimensiunea blocului (adică, constrângerea aleatorie a numărului de pacienţi pentru a asigura un studiu de echilibrare aleatorie pentru a asigura numărul de pacienţi). grupuri, mai ales dacă stratificarea este utilizată în studiu). Consideraţiile etice legate de randomizare au făcut obiectul unor discuţii considerabile în literatura de specialitate din studiile clinice.26,27

De obicei, clinicienii participă la un RCT dacă se simt suficient de nesiguri cu privire la potenţialele avantaje ale tratamentului de testare şi pot transmite cu încredere această incertitudine pacientului, care trebuie să dea consimţământul informat.28 Este important ca clinicienii să realizeze că, în absenţa datelor obţinute riguros, multe decizii terapeutice considerate a fi în interesul pacientului pot fi ineficiente sau chiar dăunătoare. Pentru a identifica strategiile terapeutice adecvate dintr-o perspectivă societală, sunt necesare RCT.

O dilemă filosofică dificilă apare atunci când se consideră că, pe măsură ce pacienţii sunt înscrişi într-un studiu, se acumulează dovezi care tind să favorizeze un grup de studiu în detrimentul celuilalt, iar gradul de incertitudine cu privire la probabilitatea unui beneficiu sau rău este actualizat în mod constant. Deoarece clinicienii se pot simţi neliniştiţi cu privire la înscrierea unui pacient care poate fi randomizat la un tratament pe care datele acumulate sugerează că ar putea fi inferior, dar nu s-a dovedit încă statistic a fi aşa cu un nivel convenţional de semnificaţie, datele privind rezultatul studiului nu sunt dezvăluite anchetatorilor în timpul etapei de recrutare a pacientului. Responsabilitatea de a proteja bunăstarea pacienţilor înscrişi în studiu revine unei echipe de monitorizare externă, denumită Data Safety Monitoring Board (DSMB) sau Data Safety Monitoring Committee (DSMC).27,29-32. Câteva exemple proeminente de încetare timpurie a RCT-urilor mari din cauza dovezilor convingătoare de beneficiu sau rău de la unul dintre tratamentele investigate sunt dovezi că cercetarea clinică a DSMB3 a devenit un element integral de cercetare3.

Când atât pacientul, cât şi investigatorul sunt conştienţi de atribuirea tratamentului, se spune că studiul este neorb. Încercările de această natură au potenţialul de părtinire, în special în timpul procesului de colectare a datelor şi de evaluare a pacientului, dacă sunt tabulate măsuri subiective, cum ar fi prezenţa sau absenţa insuficienţei cardiace

congestive.27 În efortul de a reduce părtinirea, pot fi introduse grade progresiv mai stricte de orbire. Studiile single-orb maschează tratamentul de la pacient, dar permit să fie cunoscut de investigator; studiile dublu-orb maschează atribuirea tratamentului atât de la pacient, cât şi de la investigator; şi studiile triplu-orb maschează, de asemenea, atribuirea efectivă a tratamentului de la DSMB şi oferă date numai sub forma grupului A şi grupului B.

Specialitatea de cardiologie este plină de exemple de RCT. Un domeniu deosebit de bogat în acest sens este studiul tratamentelor pentru IM cu supradenivelarea ST (vezi Capitolul 11), în care au fost efectuate mai multe tipuri de RCT. Aceste studii au fost clasificate pe scară largă în minitriale şi megaprocese. O altă subdiviziune a minitrialelor le include pe cele care au o dimensiune limitată a eşantionului şi se concentrează aproape exclusiv pe date mecanice şi pe cele cu o dimensiune a eşantionului cu un ordin de mărime mai mare şi obiective hibride care se concentrează pe datele mecaniciste în ceea ce priveşte mortalitatea. Datorită limitărilor practice ale dimensiunii foarte mari ale eşantionului necesare atunci când mortalitatea este utilizată ca obiectiv primar în studiile cu noile terapii cardiovasculare, dintre care majoritatea se aşteaptă să aibă un efect de tratament de 15% până la 20%, a apărut interesul în utilizarea unor obiective compozite, cum ar fi suma decesului, IM recidivant nonfatal şi ischemia recurentă, în special obiectivele tridimensionale care utilizează ca obiectiv primar. implică măsurători biologice sofisticate (de exemplu, fracţia de ejecţie determinată prin ventriculografie cu radionuclizi), sunt mai probabil să aibă date lipsă decât cele care folosesc mortalitatea ca obiectiv principal. Această părtinire a verificării sau cenzurarea neinformativă a datelor poate necesita ajustări statistice pentru a compensa datele lipsă.35

Studii de control concomitent nerandomizate

Studiile în care investigatorul selectează subiecţii care urmează să fie alocaţi grupurilor de control şi de tratament sunt studii de control concurente nerandomizate. Avantajele acestui design de studiu mai simplu sunt că clinicienii nu lasă la voia întâmplării atribuirea tratamentului fiecărui pacient şi nu este nevoie ca pacienţii să accepte conceptul de randomizare. Implicită în acest tip de design este presupunerea că investigatorul poate potrivi în mod corespunzător subiecţii din grupurile de testare şi de control pentru toate caracteristicile de bază relevante. Aceasta este o sarcină dificilă şi poate produce o prejudecată de selecţie care poate duce la concluzii care diferă ca direcţie şi amploare de cele obţinute din RCT.36

Analizele observaţionale conţin multe dintre aceleaşi caracteristici structurale ca şi studiile randomizate, cu excepţia faptului că tratamentul nu este randomizat. Aceste studii ar trebui să aibă date colectate prospectiv cu definiţii uniforme gestionate de un grup multidisciplinar de investigatori care include clinicieni, biostatisticieni şi analişti de date. Rezultatele trebuie colectate într-un mod riguros şi imparţial, la fel ca în studiul randomizat.

Controale istorice

Studiile clinice care folosesc controale istorice compară o intervenţie de testare cu datele obţinute mai devreme într-un grup de control neconcurent, nerandomizat. Sursele potenţiale pentru controale istorice includ literatura medicală publicată anterior şi băncile de date nepublicate ale populaţiilor clinice. Utilizarea controalelor istorice permite clinicienilor să ofere terapii potenţial benefice tuturor subiecţilor, reducând astfel dimensiunea eşantionului pentru studiu. Dezavantajele majore sunt părtinirea în selecţia populaţiei de control şi eşecul controalelor istorice de a reflecta criteriile de diagnostic contemporane şi regimurile de tratament concomitente pentru boala studiată.

Trebuie remarcat, totuşi, că datele din registru înregistrate prospectiv pot fi mai reprezentative pentru practica clinică reală decât grupurile de control din RCT. Exemple notabile includ registrele National Registry of Myocardial Infarct (NRMI) şi CRUSADE din Statele Unite şi registre internaţionale, cum ar fi GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Rapoartele din astfel de registre sunt utile pentru identificarea lacunelor în traducerea terapiilor dovedite a fi eficiente în studiile clinice în practica de rutină.37

Design crossover

Designul încrucişat este un caz special al RCT, prin faptul că fiecare subiect serveşte drept control propriu. Un proiect încrucişat simplu, cu două perioade, atribuie aleatoriu fiecare subiect fie grupului de testare, fie grupului de control în prima perioadă şi alternativei în a doua perioadă. Atractia acestui design este capacitatea de a folosi acelaşi subiect atât pentru tratamentele de testare, cât şi pentru cele de control, diminuând astfel influenţa variabilităţii inter-individuale şi permiţând o dimensiune mai mică a eşantionului. Cu toate acestea, limitări importante ale designului încrucişat sunt ipotezele că efectele tratamentului atribuit în prima perioadă nu au niciun efect rezidual asupra tratamentului atribuit în timpul celei de-a doua perioade şi că starea pacientului rămâne stabilă în ambele perioade. Validitatea acestor ipoteze este adesea dificil de verificat fie clinic sau statistic (de exemplu, testarea unei interacţiuni între perioadă şi intervenţie), ceea ce determină unele autorităţi să descurajeze utilizarea modelelor încrucişate. O posibilă utilizare a designului studiului încrucişat este evaluarea preliminară a noilor agenţi antianginosi pentru pacienţii cu angină de efort cronică, stabilă.38

Studii de sevraj

În studiile de sevraj, pacienţii cu o afecţiune cardiovasculară cronică sunt renunţaţi la terapie sau sunt supuşi unei reduceri a dozei. Scopul este de a evalua răspunsul la întreruperea tratamentului sau la reducerea intensităţii acestuia. O limitare importantă este că numai pacienţii care au tolerat intervenţia de testare pentru o perioadă de timp sunt eligibili pentru înscriere, deoarece cei cu efecte secundare incapacitante ar fi fost scoşi de la intervenţia de testare şi, prin urmare, nu sunt disponibili pentru retragere. Această părtinire de selecţie poate supraestima beneficiul şi subestima toxicitatea asociată cu intervenţia de testare. În plus, modificările din istoria naturală a bolii pot influenţa răspunsul la întreruperea terapiei. De exemplu, dacă o intervenţie terapeutică este benefică devreme după debutul bolii, dar îşi pierde beneficiile în timp, întreruperea terapiei târziu în

cursul tratamentului ar putea să nu conducă la deteriorarea stării pacientului. O concluzie conform căreia intervenţia nu a fost utilă deoarece retragerea ei în timpul fazei cronice a tratamentului nu a dus la o agravare a stării pacientului nu oferă informaţii despre beneficiul potenţial al tratamentului în faza acută sau subacută a bolii. Studiile de retragere pot oferi informaţii utile din punct de vedere clinic, dar ar trebui să fie efectuate cu aceleaşi standarde care sunt aplicate studiilor controlate de tratament prospectiv, inclusiv randomizarea şi orbirea, dacă este posibil.

Următorul studiu de sevraj în cardiologie ilustrează multe dintre caracteristicile discutate anterior. Deşi digitala a fost folosită de medici de mai bine de 200 de ani, beneficiile sale pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice, în special la pacientul cu ritm sinusal normal, rămân controversate. Pentru a evalua consecinţele retragerii digoxinei de la pacienţii stabili clinic cu insuficienţă cardiacă congestivă din clasa funcţională II până la III a Asociaţiei Inimii din New York care primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, Evaluarea randomizată a [efectului] digoxinei [la pacienţi] asupra inhibitorilor enzimei de conversie a ANgiotensinei a investigat dublu la pacienţii (RADIANCE-RADIANCE allocaţi în mod aleatoriu). Agravarea insuficienţei cardiace care a necesitat întreruperea studiului a apărut la 23 de pacienţi care au trecut la placebo, dar la numai 4 pacienţi care au continuat să primească digoxină ($P < 0,001$). Rezultatele studiului RADIANCE par să indice faptul că retragerea digoxinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă uşoară până la moderată, ca urmare a disfuncţiei sistolice, este asociată cu consecinţe adverse, dar nu oferă informaţii cu privire la beneficiul potenţial al digoxinei în ceea ce priveşte mortalitatea atunci când este adăugată la un regim de diuretice şi inhibitori ai angiotensinei. RCT, a arătat că terapia cu digoxină nu a fost asociată cu un beneficiu al mortalităţii, dar a oferit o îmbunătăţire simptomatică, deoarece a redus nevoia de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă decompensată.41

Design factorial

Atunci când două sau mai multe terapii sunt testate într-un studiu clinic, anchetatorii iau în considerare de obicei un design factorial, în care mai multe tratamente pot fi comparate cu controlul prin randomizare independentă în cadrul unui singur studiu. Un exemplu schematic de încercare de proiectare factorială 2 x 2 este prezentat în Figura 1-3. În acest exemplu, 10.000 de pacienţi sunt randomizaţi pentru a primi două intervenţii (medicamentul A şi medicamentul B). Există patru categorii de pacienţi: activ A/activ B, placebo A/activ B, activ

Instrumente biostatistice pentru compararea terapiilor pentru
sindroamele coronariene acute

Utilizarea designului factorial pentru a evalua interacţiunile medicamentoase

Înscriere totală = 10.000 de pacienţi

Evaluarea medicamentului A singur şi în combinaţie cu medicamentul B:

Activ A / Placebo B vs Placebo A / Placebo B = Diferenţă = D1

Activ A / Activ B vs Placebo A / Activ B = Diferenţă2 = D2

Efectul de tratament al medicamentului A în absenţa medicamentului B = D1

Efectul de tratament al medicamentului A în prezenţa medicamentului B = D2

Rezumat mare al efectului tratamentului medicamentului A = D1 + D2

Interacţiunea medicamentului B asupra efectului de tratament al medicamentului A = D2 - D1

Figura 1-3 Proiectarea factorială a studiului clinic. Sus, În acest exemplu, 10.000 de pacienţi sunt randomizaţi să primească sau să nu primească două intervenţii (medicamentul A şi medicamentul B). Fiecare pacient se va încadra în una dintre următoarele patru categorii: Activ A/Activ B, Placebo A/Activ B, Activ A/Placebo B, Placebo A/Placebo B. De jos, Diferenţele în ratele evenimentelor pentru comparaţii permit o evaluare a efectului tratamentului medicamentului A în prezenţa şi absenţa medicamentului B. Vezi textul pentru discuţii suplimentare. (Reprodus cu permisiunea de la Antman EM: Terapia medicală pentru sindroame coronariene acute: o prezentare generală. În Califf R, Braunwald E [eds]: Acute Myocardial Infarct and Other Acute Ischemic Syndromes. Philadelphia, Current Medicine, 1996.)

A/placebo B, placebo A/placebo B. Aceste grupuri de pacienţi permit evaluarea efectului tratamentului medicamentului A în absenţa medicamentului B (diferenţa 1) şi în prezenţa medicamentului B (diferenţa 2). Se poate face o declaraţie rezumată (comună) a efectului tratamentului medicamentului A, împreună cu o măsură a interacţiunii administrării concomitente a medicamentului B şi a medicamentului A. O analiză similară şi simetrică poate fi efectuată pentru medicament

Această linie de raţionament poate fi extinsă la mai mult de două tratamente de testare – aşa cum a fost cazul în cel de-al patrulea Studiu Internaţional al Supravieţuirii Infarctului (ISIS-4), în care trei intervenţii (adică, captopril, nitraţi şi magneziu) au fost evaluate într-un proiect factorial 2 x 2 x 2, iar pacienţii au fost încadraţi în una dintre cele opt categorii separate.42

Studiile de proiectare factorială sunt mai uşor de interpretat atunci când se crede că nu există nicio interacţiune între diferitele tratamente de testare - aşa cum este adesea cazul când medicamentele au mecanisme de acţiune care nu au legătură. Dacă nu există interacţiuni, mai multe comparaţii de medicamente pot fi efectuate eficient într-un singur studiu mare care este mai mic decât suma a două studii clinice independente. Când sunt detectate interacţiuni, fiecare intervenţie trebuie evaluată individual în raport cu un control şi cu fiecare dintre celelalte intervenţii în care există o interacţiune.

Studiul de proiectare factorială are un loc important în cardiologie, în care terapiile multiple sunt de obicei administrate aceluiaşi pacient pentru afecţiuni importante cum ar fi IM, insuficienţa cardiacă şi prevenirea secundară a aterosclerozei şi, astfel, în termeni practici, designul factorial reflectă mai mult practica clinică reală decât studiile în care doar o singură intervenţie este randomizată. Clinicienii trebuie să ştie cât de multă valoare incrementală vine din administrarea unui alt medicament către pacient şi dacă există interacţiuni medicamentoase. Este de remarcat, totuşi, că este probabil o sarcină insurmontabilă să excludem posibilitatea unei interacţiuni medicamentoase din cauza impreciziei cu care sunt estimate efectele interacţiunii (adică, intervale largi de încredere), a puterii slabe a testelor pentru semnificaţia statistică a interacţiunilor dintre intervenţiile de testare şi a numărului mare de medicamente care nu sunt legate de protocol pe care un pacient le poate primi. De exemplu, în plus faţă de cele opt grupuri de pacienţi din proiectul principal al ISIS-4, tipul de fibrinolitic prescris, prezenţa sau absenţa P-blocantelor intravenoase şi utilizarea nitraţilor neprocesaţi, cum ar fi nitroglicerina intravenoasă, printre alţi factori, cresc rapid numărul de celule ale pacientului la aproape 100,42.

Studii care testează echivalenţa terapiilor

Progresele în terapia cardiovasculară au îmbunătăţit dramatic tratamentul diferitelor boli, astfel încât mai multe terapii cu eficacitate dovedită pot coexista pentru acelaşi tratament. Cu toate acestea, ar putea fi totuşi de dorit să se dezvolte noi terapii care sunt la fel de eficiente, dar care au un avantaj important - cum ar fi toxicitate redusă, tolerabilitate îmbunătăţită a pacientului, profil farmacocinetic mai favorabil, mai puţine interacţiuni medicamentoase sau costuri mai mici.43,44 Testarea unor astfel de terapii noi folosind studii controlate cu placebo ridică probleme din motive etice ale pacienţilor, deoarece o jumătate de terapie ar fi acceptată pe o jumătate de terapie dovedită. eficacitatea există.28,45,46 Acest lucru a condus la o schimbare în designul studiilor clinice pentru a demonstra echivalenţa terapeutică a două tratamente, mai degrabă decât superioritatea unuia dintre tratamente.27,43,47,48 Conceptul de studii de echivalenţă are un precedent în studiul bioechivalenţei, unde, de exemplu, sunt considerate două preparate de medicamente echivalente dacă acestea produc zone similare în curbe de medicamente A sunt considerate echivalente, grafice ale nivelurilor sanguine în funcţie de timp.

Nu este posibil să se arate că două terapii active sunt complet echivalente fără o încercare de dimensiune infinită a eşantionului. În schimb, anchetatorii recurg la specificarea unei valori (8) şi consideră că terapia de testare este echivalentă cu terapia standard dacă, cu un grad ridicat de încredere, adevărata diferenţă a efectelor tratamentului este mai mică de 8 (Fig. 1-4A).47,49.

Nomenclatura aferentă încercărilor de teste de echivalenţă între două terapii poate fi confuză. Într-un studiu de echivalenţă clasic, dacă intervalele de încredere pentru estimarea efectelor celor două tratamente diferă cu mai mult decât marja de echivalenţă (adică, 8) în oricare direcţie, atunci se spune că echivalenţa nu este prezentă. Pentru majoritatea studiilor clinice de terapii noi, obiectivul este de a stabili că noua terapie nu este mai proastă decât terapia standard (adică, controlul activ) cu mai mult de 8,45. Astfel de

comparaţii unilaterale sunt denumite studii de non-inferioritate.43 Noua terapie poate satisface definiţia non-inferiorităţii, dar, în funcţie de rezultate, poate prezenta sau nu o comparaţie superioară cu terapia standard.

Specificarea marjei corespunzătoare, sau 8, este adesea problematică. Clinicienii preferă să stabilească 8 pe baza percepţiei clinice a unei diferenţe minime importante despre care cred că le-ar afecta practica. Autorităţile de reglementare, care sunt obligate printr-un mandat legal „de a demonstra că medicamentele funcţionează", evaluează efectul terapiei standard pe baza studiilor anterioare în care a fost comparat cu placebo. În loc să se specifice valoarea punctuală pentru efectul complet al terapiei standard faţă de placebo, se adoptă o abordare mai conservatoare prin selectarea limitei inferioare a unui interval de încredere pentru superioritatea terapiei standard faţă de placebo pentru stabilirea marjei de non-inferioritate. placebo.

Figura 1-4B oferă un exemplu de proiectare a studiilor de non-inferioritate şi interpretarea a şase rezultate ipotetice ale studiilor. În Figura 1-4B, diferenţa de evenimente dintre medicamentul de testat şi medicamentul standard este reprezentată de-a lungul axei orizontale. Pe baza studiilor împotriva placebo, medicamentul standard oferă un beneficiu faţă de placebo la poziţia +4, dar limita inferioară a superiorităţii sale faţă de placebo este la poziţia +2. Astfel, marja de non-inferioritate este stabilită la +2. Cele şase încercări ipotetice de la A la F sunt prezentate cu estimarea punctuală a diferenţei dintre medicamentul de testat şi medicamentul standard ca pătrate umplute şi lăţimea CI de 95% pentru diferenţă ca linii orizontale subţiri. Deoarece rezultatele testului A se încadrează în întregime la stânga lui 0 (adică limita superioară nu intră în zona de non-inferioritate), este posibil să se declare medicamentul de testat ca fiind superior medicamentului standard. În studiile B şi C, limita superioară se încadrează în zona de non-inferioritate, iar în limbaj liber, medicamentul de testat este declarat a fi „echivalent" cu medicamentul standard. Reţineţi că în cazurile studiilor D şi E, cerinţa de non-inferioritate nu este satisfăcută (limita superioară depăşeşte marja în încercarea D şi întregul interval de încredere depăşeşte marja în încercarea E), iar medicamentul testat se spune că este inferior medicamentului standard. Este important să se prespecificeze marja de non-inferioritate înainte de începerea studiului, deoarece dacă este specificată după ce rezultatele sunt cunoscute, studiul ar putea fi criticat din cauza potenţialei părtiniri subiective. De exemplu, dacă rezultatele studiului D ar fi cunoscute şi marja de non-inferioritate a fost stabilită la +3 mai degrabă decât la +2, medicamentul de testat ar satisface definiţia non-inferiorităţii, dar o astfel de abordare ar fi foarte suspectă. De asemenea, este important să existe o dimensiune suficientă a eşantionului din studiu pentru a trage concluzii semnificative. De exemplu, deşi estimarea punctuală pentru studiul F este în favoarea medicamentului testat, intervalele largi de încredere se datorează unei dimensiuni reduse a eşantionului. Studiul F nu permite investigatorilor să pretindă superioritatea medicamentului testat în comparaţie cu medicamentul standard şi ar fi inadecvat să se pretindă că acesta este „echivalent" cu medicamentul standard pur şi simplu pentru că superioritatea nu a putut fi demonstrată (reţineţi că limita superioară a studiului F depăşeşte în mod clar marja de non-inferioritate).

Anchetatorii pot prespecifica că un studiu este conceput pentru a testa superioritatea şi non-inferioritatea simultan.50,54 Pentru un studiu care este configurat doar ca un studiu de non-inferioritate, este acceptabil să se testeze superioritatea la încheierea studiului. Cu toate acestea, din cauza părtinirii subiective, aşa cum sa menţionat, inversul nu este adevărat – studiile configurate pentru superioritate nu pot testa ulterior pentru non-inferioritate decât dacă marja a fost pre-specificată. O înţelegere comună a diferenţei dintre rezultate cu două terapii formează baza pentru furnizarea unei perspective adecvate asupra interpretării statisticilor testului - în esenţă, diferenţa dintre „semnificativ din punct de vedere statistic" şi „important din punct de vedere clinic" este determinată de viziunea comună a diferenţei care ar duce la o schimbare în practică. Studiile de non-inferioritate, o adăugare mai recentă la repertoriul RCT, sunt predispuse la controverse, mai ales dacă există dezacord cu privire la marja de non-inferioritate (adică, procentul din beneficiul tratamentului al terapiei standard de aur faţă de placebo care ar fi reţinut de noul tratament şi totuşi considerat echivalent din punct de vedere clinic). justificarea marjei de non-inferioritate sau a mărimii eşantionului.52 Într-un mod similar cu cel pentru raportarea unui studiu de superioritate, Grupul CONSORT a publicat recomandări pentru o listă de verificare şi afişare grafică a rezultatelor studiilor de non-inferioritate.53

Selectarea punctului final

O decizie critică atunci când se proiectează un studiu clinic este selectarea măsurării rezultatului. În studiile care compară două tratamente în medicina cardiovasculară, măsura rezultatului (sau obiectivul final al studiului) este în mod caracteristic un eveniment clinic. Caracteristicile unei măsurători de rezultat primar ideal sunt că este uşor de diagnosticat, nu conţine erori de măsurare, poate fi observată independent de atribuirea tratamentului, este relevantă din punct de vedere clinic şi ar trebui selectată înainte de începerea culegerii datelor pentru studiu.55 Datorită naturii lor grave, obiectivele dificile ale mortalităţii (toate cauzele sau cardiovasculare) şi evenimentele non-fatale, cum ar fi, investigatorii tradiţionali au fost selectate în special pentru evaluarea definitivă a infarctului miocardic. în studiile de cale de înregistrare.34,54

Îmbunătăţirile tratamentelor cardiovasculare au condus, în mod satisfăcător, la o reducere a ratelor mortalităţii şi, prin urmare, la o rată mai scăzută a evenimentelor în braţul de control al studiilor clinice - cu o creştere concomitentă a dimensiunii eşantionului necesar (vezi mai târziu). Dorinţa de a evalua noi abordări terapeutice în faţa costurilor în creştere pentru efectuarea de studii clinice mari a dus la două abordări majore pentru selectarea obiectivelor. Primul este de a utiliza un criteriu final compozit care combină mortalitatea cu unul sau mai multe rezultate negative nefatale, cum ar fi infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, ischemia recurentă sau spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, interpretarea obiectivelor compozite devine problematică atunci când elementele unui obiectiv compozit merg în direcţii opuse ca răspuns la tratament (de exemplu, mortalitate redusă, dar IM nefatal crescut). Până în prezent, nu există un consens cu privire la o schemă de ponderare adecvată pentru efectele compozite.15

O altă abordare este utilizarea unui efect surogat ca substitut pentru rezultatele clinice. Un obiectiv surogat valid nu numai că trebuie să prezinte un rezultat clinic, ci şi să dovedească că modificarea obiectivului surogat surprinde efectul unui tratament asupra rezultatelor clinice, deoarece surogat se află în calea cauzală a procesului bolii.15 Exemple de obiectiv surogat de succes şi obiective surogat eşuate sunt ilustrate schematic în Figura 1-5. Indiferent dacă un obiectiv surogat este sau nu util pentru a determina dacă un tratament este eficient, un singur surogat nu poate fi utilizat pentru a dezvolta o viziune echilibrată asupra riscului şi beneficiului, în special în comparaţie cu terapiile alternative. Acest element critic din ce în ce mai recunoscut al dezvoltării şi evaluării terapeutice necesită măsurarea rezultatelor clinice la populaţia relevantă pe o perioadă relevantă de timp.

Estimări ale dimensiunii eşantionului şi limite de oprire secvenţială

Estimarea dimensiunii eşantionului pentru studii implică o enunţare a întrebării ştiinţifice sub forma unei ipoteze nule (H0) şi a unei ipoteze alternative (HA). De exemplu, în cazul variabilelor dihotomice (de exemplu, prezenţa sau absenţa unei variabile de rezultat primar, cum ar fi mortalitatea), ipoteza nulă afirmă că proporţia de pacienţi care mor în grupul de testare (PTest) este egală cu cea din grupul de control (PControl) (vezi Fig. 1-4A), astfel încât pentru

H0* Plest — PControl = 0

Ipoteza alternativa este ca pt

HA* Plest — PCControl 0

Ratele de eroare fals-pozitive şi fals-negative şi puterea studiului clinic

Pentru a determina dacă ipoteza nulă poate fi respinsă, înainte de iniţierea studiului, sunt specificate erorile de tip I (a) şi tip II (P), uneori denumite rate fals pozitive şi falsnegative (vezi Fig. 1—4A). A convenţional de 5% indică faptul că investigatorul este dispus să accepte o probabilitate de 5% ca o diferenţă observată atât de mare cât cea proiectată în calculul mărimii eşantionului să apară întâmplător şi să conducă la respingerea ipotezei nule atunci când, de fapt, ipoteza nulă a fost corectă. timpul analizei. Mărimea (1—P) este denumită puterea încercării şi cuantifică capacitatea încercării de a găsi diferenţe adevărate de o magnitudine dată între grupuri. Relaţiile dintre ratele estimate ale evenimentelor, nivelul prespecificat şi puterea dorită a studiului determină numărul de pacienţi care trebuie randomizaţi pentru a detecta diferenţa anticipată a rezultatelor conform formulelor standard.60 Concepte similare sunt aplicate variabilelor de răspuns care nu sunt dihotomice, dar sunt măsurate pe o scară continuă (de exemplu, tensiunea arterială) sau reprezintă timpul până la eşec (de exemplu, curbele Kaplan-Meier61).

Metode statistice sunt, de asemenea, disponibile pentru monitorizarea unui studiu în timpul fazei de recrutare a pacientului la anumite intervale prestabilite pentru a determina dacă dovezile acumulate sugerează cu tărie un avantaj al unui tratament în studiu.26 În timpul unor astfel de verificări intermediare ale datelor, diferenţele dintre grupurile de tratament

exprimate ca o statistică normală standardizată (Zi) sunt comparate cu graniţele precum cele prezentate în Figura 1-6. În cazul în care statistica Zi se încadrează în afara graniţelor la un al-lea aspect intermediar, DSMB poate lua în considerare în mod serios recomandarea încheierii procesului. În mod obişnuit, datele sunt aranjate ca test:control, astfel încât trecerea limitei superioare denotă o superioritate semnificativă statistic a terapiei de testare faţă de control, iar trecerea limitei inferioare denotă superioritatea terapiei de control faţă de terapia de testare. Din cauza cheltuielilor considerabile ale studiilor clinice mari, în unele cazuri, poate fi de dorit să se întrerupă un studiu la o analiză intermediară dacă datele acumulate sugerează că probabilitatea unui rezultat pozitiv – în cazul în care studiul va continua până la finalizare – a devenit destul de scăzută. A fost dezvoltat un indice de inutilitate care descrie probabilitatea unui rezultat pozitiv pe baza datelor acumulate, permiţând investigatorilor să întrerupă un studiu neproductiv şi să concentreze resursele limitate pe opţiunile alternative de studiu.63

Este necesară o înţelepciune clinică şi statistică considerabilă din partea membrilor DSMB, deoarece aceştia trebuie să ia în considerare şi să integreze

Timp

consecvenţa şi actualitatea datelor din studiu revizuite la fiecare analiză intermediară, variaţia aleatorie a ratelor evenimentelor pe parcursul studiului, tipul şi severitatea bolii studiate, amploarea beneficiului faţă de riscurile terapiei investigate şi date emergente din alte studii şi experienţă clinică. Deşi investigatorii, sponsorii care finanţează studiul şi editorii de reviste sunt probabil să devină

Figura 1-6 Limitele de oprire secvenţiale utilizate în monitorizarea unui studiu clinic. Trei limite de oprire secvenţiale pentru statistica normală standardizată (Z,-) pentru până la cinci grupuri secvenţiale (de pacienţi înrolaţi în studiu prin analiza /-a) cu un nivel final de semnificaţie bilaterală de 0,05. (Reprodus cu permisiunea de la Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials, ed. a 4-a, New York, Springer Verlag, 1998.)

Prins în entuziasmul şi publicitatea din jurul unui anunţ privind oprirea timpurie a unui studiu pentru beneficii, trebuie remarcat faptul că există un precedent pentru efectele nerealist de mari ale tratamentului care urmează să fie infirmate de RCT-uri ulterioare. beneficiul real al tratamentului atunci când numărul total de evenimente observate este mic.66 În cazul tratamentelor noi, neaprobate, oprirea timpurie pentru beneficii poate plasa autorităţile de reglementare în situaţia inconfortabilă de a nu avea suficiente date de siguranţă pe care să se bazeze aprobarea noului tratament.65

Deşi ocazional poate părea că un efect extrem de tratament este prezent într-un anumit subgrup, acesta trebuie interpretat cu prudenţă pentru a fi sigur că acest efect este în concordanţă cu o ipoteză anterioară şi rămâne semnificativ după ajustarea pentru comparaţii multiple, interacţiuni şi natura intermediară a analizei. în studiu conduce la un avans în stadiul cunoştinţelor despre strategia terapeutică optimă.31 De exemplu, în 1989, Beta-Blocker Heart Attack Trial a fost oprit devreme din cauza dovezilor puternice ale beneficiului propranololului, în special având în vedere studiul norvegian despre Timolol, publicat anterior. la momentul respectiv, suprimarea bătăilor premature ventriculare cu encainidă sau flecainidă după IM a fost asociată cu rate crescute de mortalitate.26

O abordare fascinantă şi controversată a proiectării, monitorizării şi interpretării studiilor clinice este utilizarea unei abordări bayesiene. În comparaţie cu abordarea clasică sau frecventistă descrisă mai devreme, metodele bayesiene folosesc în mod formal informaţiile prealabile specificând-o ca o distribuţie anterioară a probabilităţii.68 În loc să prezinte rezultatele studiului sub formă de valori P şi intervale de încredere, analiştii bayesieni prezintă grafice ale distribuţiei posterioare a efectului tratamentului. Procedurile de monitorizare intermediare, cum ar fi cele prezentate în Figura 1-6 pentru abordarea frecventistă, sunt înlocuite cu diagrame de distribuţie posterioare. Utilizând o probabilitate anterioară „sceptică", se poate dezvolta o abordare conservatoare a regulilor de oprire conform analizei bayesiene. În prezent, abordarea frecventistă este abordarea standard acceptată de autorităţile de reglementare pentru aprobarea noilor terapii din cauza preocupărilor cu privire la sursele şi incertitudinile cu privire la distribuţia anterioară a probabilităţii, dar în special la dispozitive, flexibilitatea în acest sens este în creştere. În viitor, o abordare bayesiană poate fi utilizată mai frecvent în proiectarea şi analiza RCT.

CUM SĂ CITIŢI ŞI INTERPRETAŢI UN TREST CLINIC

Pentru a interpreta corect un raport de studiu clinic şi pentru a-l aplica în practica lor, clinicienii trebuie să aibă o cunoaştere de lucru a termenilor statistici şi epidemiologici utilizaţi pentru a descrie rezultatele. Adresând trei seturi principale de întrebări, cum ar fi cele din Tabelul 1-4 adaptate de la McMaster Group, şi prin rezumarea rezultatelor studiilor conform exemplului din Figura 1-7, medicii vor fi echipaţi să integreze informaţiile din manuscrise care descriu studiile clinice în propriile practici.

Mai întâi se determină că studiul a fost de un calibru suficient pentru a furniza rezultate valide, extrage datele esenţiale ale testului şi le introduce într-un tabel 2 X 2. În exemplul prezentat în Figura 1-7, 10.000 de pacienţi care au îndeplinit criteriile de înscriere pentru un studiu clinic au fost randomizaţi cu un raport de alocare de 1:1, astfel încât 5000 de pacienţi au primit tratamentul A şi 5000 au primit tratamentul B. Deoarece doar 600 de evenimente de rezultat primar au apărut în grupul A (rată de evenimente de 12%) şi a apărut o rată de 75% în grupul A, este mai mult de 15% în grupul B. eficientă decât tratamentul B.6 Este această diferenţă semnificativă statistic şi este semnificativă clinic? Când datele sunt aranjate într-un tabel 2 X 2 (vezi Fig. 1-7), un test %2 sau un test exact Fisher poate fi efectuat cu uşurinţă conform formulelor standard.9

Deşi investigatorii studiului probabil vor fi analizat rezultatele folosind una dintre metodele ilustrate în Figura 1-7, este util să avem o măsură a preciziei constatărilor şi o impresie a impactului potenţial al rezultatelor asupra practicii clinice. Chiar şi un studiu clinic bine conceput poate oferi doar o estimare a efectului de tratament al testului

Tabelul 1-4 Întrebări de pus când citiţi şi interpretaţi rezultatele unui studiu clinic

Rezultatele studiului sunt valide?

Ghiduri primare

A fost randomizată repartizarea pacienţilor la tratament?

Au fost toţi pacienţii care au intrat în studiu luaţi în considerare şi atribuiţi corespunzător la încheierea acestuia?

Urmărirea a fost completă?

Pacienţii au fost analizaţi în grupurile în care au fost randomizaţi?

Ghiduri secundare

Pacienţii, clinicienii lor şi personalul de studiu au fost „orbiti" faţă de tratament?

Au fost grupurile similare la începutul procesului?

În afară de intervenţia experimentală, au fost grupurile tratate în mod egal?

Care au fost rezultatele?

Cât de mare a fost efectul tratamentului?

Cât de precis a fost efectul tratamentului?

Mă vor ajuta rezultatele în îngrijirea pacienţilor mei?

Îndeplineşte pacientul meu criteriile de înscriere pentru studiu? Dacă nu, cât de aproape este pacientul meu de criteriile de înscriere?

Pacientul meu se potriveşte cu caracteristicile unui subgrup din raportul studiului? Dacă da, sunt valide rezultatele analizei subgrupului din studiu?

Au fost luate în considerare toate rezultatele importante din punct de vedere clinic?

Beneficiile probabile ale tratamentului merită potenţialele daune şi costuri?

Adaptat din material din Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: Literatura medicală: Ghidurile utilizatorilor pentru literatura medicală: II. Cum să folosiţi un articol despre terapie sau prevenire: A. Sunt rezultatele studiului valide? JAMA 1993;270:2598-2601 şi Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: The Medical Literature: Users' Guides to the Medical Literature: II. Cum

să folosesc un articol despre terapie sau prevenire: B. Care au fost rezultatele şi mă vor ajuta în îngrijirea pacienţilor mei? JAMA 1994;271:59-63.

intervenţie datorită variaţiei aleatorii a eşantionului de subiecţi studiaţi, care sunt selectaţi din întreaga populaţie de pacienţi cu aceeaşi boală. Imprecizia afirmaţiei privind efectul tratamentului poate fi estimată şi încorporată în prezentarea rezultatelor studiului prin calcularea IC de 95% în jurul efectului de tratament observat.69 Dacă IC de 95% nu sunt raportate în studiu, inspecţia valorii P poate fi utilă pentru a indica dacă intervalul de încredere se întinde pe un efect nul. Alternativ, IC de 95% poate fi estimat ca efectul tratamentului plus sau minus de două ori eroarea standard a efectului tratamentului (dacă este raportat) sau calculat direct.69

Măsuri ale efectului tratamentului

Când rezultatul este nedorit şi datele sunt aranjate ca grup de testare:grup de control, un risc relativ (RR) sau un raport de cote (OR) mai mic de 1 indică beneficiul tratamentului de testare. Riscul relativ de 0,80 (IC 95%, 0,72 la 0,88) şi odds ratio de 0,77 (IC 95%, 0,69 la 0,87) din Figura 1-7 sunt indicative pentru beneficiul asociat cu tratamentul A.6 Când rata de control este scăzută, OR va aproxima RR, iar OR poate fi un estimator de RR. Pe măsură ce rata de control creşte, OR se abate mai mult de la RR, iar clinicienii ar trebui să se bazeze mai mult pe acesta din urmă. Efectul tratamentului, exprimat ca o reducere a RR în acest exemplu, este de 20%, dar CI de 95% variază de la 12% la 28%. Asemenea afirmaţii ar trebui interpretate în contextul riscului absolut al rezultatului advers pe care este conceput să îl prevină. Diferenţa de risc absolut (DRA) este şi mai semnificativă dacă este exprimată ca număr de pacienţi care trebuie trataţi (=1/ARD) pentru a observa efectul benefic dacă este la fel de mare ca cel raportat în studiu.70

Dacă practicienilor li se acordă rezultate ale studiilor clinice doar sub formă de reducere a RR, ei tind să perceapă o eficacitate mai mare a intervenţiei testului decât dacă este furnizată o declaraţie mai cuprinzătoare, inclusiv ARD şi numărul necesar de tratat.71 Astfel, în lumina riscului iniţial de 15% în grupul de control (o valoare care ar putea reprezenta mortalitatea la 1 lună a agenţilor fibrinotici netrataţi2), rata de mortalitate la o lună a agenţilor fibrinotici netrataţi2 în lotul testat reprezintă un ARD de 3%, ceea ce corespunde cu 1/0,03 sau aproximativ 33 de pacienţi care necesită tratament pentru a preveni apariţia unui eveniment advers. Această afirmaţie este uneori dată ca număr de vieţi salvate la 1000 de pacienţi trataţi, corespunzând la 30 de vieţi în acest exemplu. Faţă de acest beneficiu trebuie cântărite riscurile asociate tratamentului (de exemplu, accident vascular cerebral hemoragic cu terapie fibrinolitică pentru IM), care poate fi exprimat ca număr necesar pentru a dăuna (NNH = 1/ARI, unde ARI este creşterea absolută a evenimentelor în grupul de tratament). În acest exemplu, dacă tratamentul A este asociat cu un risc în exces de 0,5% pentru un rezultat advers, cum ar fi accidentul vascular cerebral, în comparaţie cu tratamentul B, atunci pentru fiecare 1000 de pacienţi care primesc tratamentul A, 30 de vieţi ar fi salvate în detrimentul a cinci accidente vasculare cerebrale, pentru un beneficiu clinic net de 25 de vieţi fără accident vascular cerebral salvate.

Aceste tipuri de comparaţii necesită comunităţii clinice să emită o judecată cu privire la importanţa relativă a diferitelor rezultate. Câte decese trebuie prevenite pentru a compensa un accident vascular cerebral? Un alt exemplu este posibilitatea ca unele terapii (agenţi inotropi) să amelioreze simptomele, dar în acelaşi timp să crească ratele mortalităţii, un scenariu care poate fi acceptabil pentru pacienţii incapacitaţi de simptome severe, dar nu şi pentru pacienţii cu simptome uşoare.15 Această problemă poate fi abordată în mod explicit prin utilizarea analizei deciziei (vezi secţiunea Analiza deciziei).

Numărul necesar de tratat este un concept complex care devine şi mai dificil atunci când se ia în considerare impactul terapiilor pentru bolile cronice. Pentru terapiile acute cu doar un efect pe termen scurt, cum ar fi terapia trombolitică, versiunea simplă a numărului necesară pentru a trata este adecvată. Cu toate acestea, salvarea a 10 vieţi la 100 de pacienţi trataţi în primele 30 de zile este destul de diferită de acelaşi efect pe 5 ani. În unele terapii, conceptul este şi mai complex, deoarece tratamentul mai eficient poate avea un pericol precoce - ducând la o inversare a efectului tratamentului în timp.

Atunci când cântăresc dovezile din studiile clinice pentru o decizie de tratament la un pacient individual, medicii trebuie

Studii randomizate controlate
Rezumat Măsuri ale efectului tratamentului

DECLARAŢII DE DESCRIERE EFECTUL Rx

RISC RELATIV = Ra/Rb= 0,80 (0,72-0,88)

REDUCEREA RISCULUI RELATIV =[1 - RISCUL RELATIV]=.2O

RA / (1 - Ra)

RAPORTUL COTEI = 2 = 0,77 (0,69-0,87)

Rb/(1-Rb)

DIFERENTA DE RISC ABSOLUTA = (RB - Ra)=ARD = 0,03

5 NUMĂR NECESAR PENTRU TRATARE = [1/ABS. RISC DIFER] =33

Figura 1-7 Evaluarea unui studiu clinic. În acest exemplu, 10.000 de pacienţi care îndeplinesc criteriile de înscriere pentru studiul randomizat controlat (RCT) sunt randomizaţi astfel încât 5000 de pacienţi să primească tratamentul A şi 5000 de pacienţi să primească tratamentul B.

Şase sute de pacienţi alocaţi tratamentului A experimentează un eveniment (de exemplu, deces) care generează o rată a evenimentelor de 12%, comparativ cu 750 de pacienţi alocaţi tratamentului B, producând o rată a evenimentelor de 15%. Se construieşte apoi tabelul 2 x 2 (dreapta) şi se efectuează diverse teste statistice pentru a evalua semnificaţia diferenţei ratelor evenimentelor dintre grupul A şi grupul B. Afirmaţiile comune care descriu efectul tratamentului sunt riscul relativ (de evenimente în tratamentul A versus tratamentul B); raportul de şanse (pentru dezvoltarea evenimentelor în tratamentul A versus tratamentul B) sau diferenţa de risc absolut (a evenimentelor în tratamentul A versus tratamentul B) folosind formulele prezentate. O metodă utilă din punct de vedere clinic de exprimare a rezultatelor este de a calcula numărul de pacienţi care trebuie trataţi pentru a preveni un eveniment. (Adaptat de la Antman EM: Clinical trials in cardiovascular medicine. Circulation 2001;103:E101-4.

ia în considerare mai mult decât nivelul de semnificaţie al constatărilor.73 În plus faţă de raţiunea unui tratament dat, practicienii trebuie să ştie ce pacienţi să trateze, ce medicament şi doza să utilizeze şi când şi unde ar trebui iniţiată terapia. Nu toate rapoartele din studiile clinice oferă toate informaţiile necesare pentru a forma o evaluare completă a validităţii, preciziei şi implicaţiilor rezultatelor şi răspunde la întrebările notate anterior.74 În plus, clinicienii sunt avertizaţi împotriva suprainterpretării analizelor de subgrup din RCT. Majoritatea RCT-urilor nu au suficientă putere pentru a evalua în mod adecvat efectele tratamentului în mai multe subgrupuri; testele statistice repetate în mai multe subgrupuri pot duce la constatări fals pozitive din întâmplare şi, prin urmare, este de preferat să se prezinte rezultatele subgrupului într-un format grafic care să ilustreze estimările punctuale şi intervalele de încredere pentru a ilustra gama de efecte posibile ale tratamentului. a fost propus publicul medical general (Tabelul 1-5).76 Prezentarea unui set minim de informaţii uniforme în rapoartele studiilor clinice ar trebui să ajute clinicienii în luarea deciziilor de tratament.77

Detectarea efectelor tratamentului în studiile clinice

Interacţiunea unei varietăţi de factori influenţează capacitatea investigatorilor de a detecta un efect de tratament (beneficiu sau rău) într-un studiu clinic (Fig. 1-8). Variabilele stabilite de investigatori în timpul conceperii unui studiu clinic includ (1) definirea evenimentelor care constituie obiectivele studiului (de exemplu, un criteriu final dur, cum ar fi decesul, este rar, ceea ce duce la mai puţine evenimente observate în comparaţie cu un obiectiv

compozit); (2) durata urmăririi — urmărirea pe termen scurt limitează timpul în care se pot produce evenimente şi reduce probabilitatea detectării unui rău; şi (3) dimensiunea eşantionului — o dimensiune inadecvată a eşantionului îi pune pe investigatori la riscul unei erori mari de tip II şi al eşecului de a detecta un efect de tratament atunci când acesta există.72

Variabilele legate atât de pacient, cât şi de tratamentul investigat influenţează diferenţa relativă a evenimentelor din grupurile de tratament şi pot minimiza sau mări semnalul de risc crescut de evenimente. Acestea includ: (1) riscul de evenimente în grupul de control — impactul tratamentului de testare poate fi mai puţin evident la subiecţii mai sănătoşi, unde apar relativ puţine evenimente în grupul de control; (2) riscul relativ de evenimente în

Tabelul 1-5 Lista de verificare a informaţiilor pentru includerea în rapoartele de studii clinice

Introducere

Ipoteza a priori, obiective specifice protocolului

Metode

Studiul aşa cum este proiectat include

Populaţia de studiu planificată, inclusiv controale

Criterii de includere şi excludere

Analize de subgrup planificate

Factori de prognostic care pot afecta rezultatele studiului

Măsuri de rezultat şi diferenţe minime care trebuie considerate importante din punct de vedere clinic

Intervenţii de tratament planificate

Metoda de atribuire a subiecţilor la tratamente (de exemplu, metoda de randomizare, procedura de orbire sau de mascare, criterii de potrivire)

Mărimea eşantionului planificat, calcule de putere

Reguli pentru oprirea studiului

Metode de analiză statistică suficient de detaliată pentru a permite replicarea

Rezultate

Studiul aşa cum a fost efectuat include

Datele inclusive de acumulare a populaţiei studiate

Dimensiunea eşantionului a fost atinsă

Câţi subiecţi au fost excluşi sau retraşi şi motivele

Caracteristicile demografice şi clinice ale populaţiei studiate, inclusiv martorii

Modul în care studiul efectuat a deviat de la studiul planificat şi motivele (de exemplu, conformitatea)

Constatările studiului includ

Estimări ale efectelor tratamentului, declarate ca comparaţii între grupurile de tratament (de exemplu, diferenţe de riscuri, rate sau mijloace ale măsurilor de rezultat, precum şi valori exacte P, nu doar P < 0,05)

Măsuri de precizie pentru măsurile de rezultat şi pentru estimările efectelor tratamentului (intervale de încredere, erori standard)

Date rezumative şi statistici descriptive adecvate Complicaţiile tratamentului

Depozit de unde pot fi obţinute datele originale

Discuţie

Interpretarea rezultatelor studiului

Rezultatele luate în considerare în contextul rezultatelor altor studii raportate în literatură

Modificat de la Grupul de lucru privind recomandările pentru raportarea studiilor clinice în literatura biomedicală. Apel pentru comentarii cu privire la o propunere de îmbunătăţire a raportării studiilor clinice în literatura biomedicală. Ann Int Med 1994;121:894-95.

grupul de tratament — aceasta este legată atât de proprietăţile intrinseci ale tratamentului investigat, cât şi de alegerea braţului de comparare (de exemplu, un efect de tratament este mai uşor de detectat dacă braţul de comparaţie este placebo şi mai puţin uşor de detectat în studiile cu un comparator activ); (3) şi interacţiunile cu alte tratamente. Dacă tratamentul de testare îmbunătăţeşte simptomele sau măsurătorile biomarkerilor în raport cu controlul, grupul de control poate fi expus la terapii benefice mai contrabalansante, un fenomen descris ca intensificare. Deşi acest lucru nu poate fi prevenit din punct de vedere etic, luarea în considerare a acestei probleme în proiectarea şi monitorizarea studiului în timpul studiului poate minimiza impactul intensificării.

Pentru a complica şi mai mult situaţia, interfaţa pacientului şi tratamentul se poate schimba pe parcursul expunerii la tratament. De exemplu, dezvoltarea diabetului zaharat sau agravarea hipertensiunii arteriale pot culmina cu perturbarea unei plăci cu risc ridicat sau vulnerabilă cu dezvoltarea unui tromb suprapus. Pe măsură ce situaţia acută evoluează, riscul din braţul de control se poate schimba şi riscul relativ asociat cu un medicament se poate schimba, de asemenea, ambele într-o direcţie adversă.

Aceste consideraţii capătă o importanţă deosebită atunci când se evaluează dacă un semnal de rău este prezent cu un anumit tratament (de exemplu, riscurile cardiovasculare asociate cu utilizarea coxib). 1).CER]. Suprafaţa prezentată în Figura 1-9 creşte abrupt până la un NNH ridicat (dificultate de a detecta rău) cu o rată scăzută de evenimente în grupul de control şi/sau risc relativ scăzut în grupul de tratament. Capacitatea de a detecta daune se îmbunătăţeşte pe măsură ce NNH scade odată cu creşterea ratelor în braţul de control şi/sau creşterea riscului relativ în braţul de tratament (vezi Figurile 1-8 şi 1-9).

Atunci când se administrează terapii care au un efect benefic, dar sunt asociate cu un potenţial serios de vătămare, scopul general este de a opera pe porţiunea abruptă a suprafeţei din Figura 1-9, minimizând astfel riscul pacientului. Acest lucru poate fi realizat prin prescrierea preferenţială de tratamente (de exemplu, coxibs) numai pacienţilor cu risc scăzut de evenimente (adică, trecerea la rate mai scăzute de evenimente în grupul de control din Fig. 1-9). Selectarea medicamentelor cu un risc mai mic de evenimente dăunătoare şi reducerea la minimum a dozei şi a duratei tratamentului sunt, de asemenea, recomandabile (adică, trecerea la un risc relativ mai scăzut în Fig. 1-9).

META-ANALIZA

Frecvent, clinicienii se confruntă cu multe teste ale unui anumit tratament, dintre care unele oferă rezultate aparent contradictorii. Este necesară o metodă de rezumare a datelor. Metaanaliza este o sinteză sistematică, cantitativă a datelor din mai multe surse clinice care abordează o întrebare conexă. Metaanaliza este o disciplină statistică ştiinţifică bine definită, cu metode şi standarde stabilite. Termenii sinonimi întâlniţi în literatură includ prezentarea generală, punerea în comun, punerea în comun a datelor, sinteza literaturii, sinteza cercetării şi revizuirea cantitativă. Deşi conceptul de pooling de date există încă de la începutul anilor 1900, introducerea lui în literatura clinică a întâmpinat reacţii mixte, variind de la sprijin exuberant şi analiză aprofundată până la scepticism deschis. Numărul mare de meta-analize publicate în domeniul medicinei cardiovasculare sugerează că tehnica câştigă în popularitate şi este probabil să joace un rol important în procesul complex de luare a deciziilor terapeutice în viitor, precum şi în aprobarea de reglementare a noilor medicamente şi dispozitive utilizate în cardiologie.78-82 Organismele de autoritati au început să stabilească

Capacitatea de a detecta un semnal de risc crescut de evenimente cardiovasculare

Variabilele pacientului şi ale medicamentului care influenţează diferenţa relativă a evenimentelor din grupurile de tratament

Figura 1-9 Relaţia dintre rata evenimentelor din grupul de control şi riscul relativ de evenimente cardiovasculare cu tratamentul investigat determină numărul de pacienţi care trebuie trataţi cu medicamentul pentru a observa un eveniment cardiovascular (Numărul necesar pentru a dăuna). Suprafaţa generată poate fi utilizată pentru a înţelege uşurinţa sau dificultatea relativă de a detecta un semnal de vătămare cu un anumit tratament (de exemplu, coxibs). (Redesenat cu permisiunea Antman EM, DeMets D, Loscalzo J: Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. Circulation 2005;112:759-70.)

standarde pentru îmbunătăţirea calităţii rapoartelor metaanalizelor trialurilor clinice (QUOROM = Quality Of Reporting Of Meta-analyses)83 şi a studiilor observaţionale (MOOSE = Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology).82 Software-ul de metaanaliză este disponibil atât comercial, cât şi pe mai multe site-uri web de domeniu public.84

La punerea în comun a studiilor, este important ca toate studiile disponibile să fie localizate şi luate în considerare pentru includere. Deoarece investigatorii sunt mai predispuşi să raporteze doar constatări pozitive, problema distorsiunii de publicare trebuie luată în considerare atunci când se caută studii care să fie incluse într-o meta-analiză.85 Au fost propuse tehnici statistice pentru a detecta distorsiunile de publicare, deşi acest lucru pare să fie mai preocupant pentru studiile experimentale observaţionale şi de laborator decât pentru RCT.86

Principiul fundamental al unei meta-analize este că puterea statistică de a estima un efect de tratament este sporită datorită creşterii dimensiunii eşantionului. O ipoteză inerentă este că studiile disponibile sunt suficient de asemănătoare încât să fie adecvată punerea în comun. Diferitele tehnici de punere în comun construiesc o medie ponderată a rezultatelor studiului; selecţia tehnicilor de ponderare şi abordarea gestionării variabilităţii între studii disting diferitele metodologii analitice.87 Unele autorităţi au propus încorporarea unei ajustări pentru variaţiile în calitatea studiilor individuale atunci când se efectuează o meta-analiză, dar aceasta necesită cercetări suplimentare înainte de a putea fi făcute recomandări formale.88

O altă dimensiune importantă a meta-analizei este prezentarea generală compozită a terapiilor considerate a fi în aceeaşi „clasă”. În special în formularea ghidurilor de practică clinică, politica generală a fost revizuirea datelor pentru toţi membrii aceleiaşi clase şi apoi realizarea unei

recomandare despre clasă, mai degrabă decât compuşi sau dispozitive individuale. În terapia cardiovasculară, au apărut controverse cu privire la clasele de agent antiplachetar, statine, heparine cu greutate moleculară mică şi P-blocante şi dacă riscurile şi beneficiile multor agenţi disponibili sunt similare pentru ca aceştia să fie „grupaţi împreună.”89

Heparinele cu greutate moleculară mică oferă un exemplu excelent al dificultăţii implicate în această problemă. Reunind toţi membrii clasei, Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii, Comitetul de Direcţii pentru Managementul Pacienţilor cu Angină Instabilă a reuşit să facă o afirmaţie că heparinele cu greutate moleculară mică sunt superioare fără terapie cu antitrombină. cu heparină nefracţionată (Fig. 1-10A).90 Cu toate acestea, când datele pentru heparina cu greutate moleculară mică, enoxaparina sunt separate de datele rămase, enoxaparina este considerată a fi semnificativ superioară heparinei nefracţionate (vezi Fig. 1-10B). comparativ cu „diviziunea", testul nu este puternic şi sunt necesare instrumente suplimentare pentru a sorta dezvoltarea estimărilor cantitative despre efectul de clasă faţă de atributele terapiilor individuale.

Principiile studiilor de pooling

Modelul cu efecte fixe (Fig. 1-11) presupune că încercările sunt eşantionate dintr-un grup omogen. Conform ipotezei de omogenitate, fiecare studiu oferă o estimare a efectului unic al tratamentului adevărat, iar diferenţele dintre estimările din diferitele studii sunt rezultatul numai al erorii experimentale (variabilitatea în cadrul testului). Modelul cu efecte aleatoare presupune că studiile sunt eterogene şi că diferenţele dintre diferitele estimări ale efectului tratamentului se datorează atât erorii experimentale (variabilitatea în cadrul studiului), cât şi diferenţelor dintre studii, cum ar fi designul studiului şi caracteristicile pacienţilor înrolaţi (variabilitatea între studii). Modelul cu efecte aleatoare este în general favorizat deoarece heterogenitatea care nu poate fi explicată prin eroare experimentală există adesea între studii, iar acest model ia în considerare această eterogenitate în estimare şi testarea ipotezelor.91 Dacă nu este prezentă o eterogenitate extremă în cadrul studiilor, estimarea punctuală a efectului tratamentului este similară utilizând efecte fixe şi aleatorii.

Gurfinkel FRIC ESSENCE TIMI11B FRAXIS POOLED

(276 evenimente)

eu r

TOTAL N

138

1482

3171

3912

3468

12171

0-1 LMWH mai bine 1 UFH mai bine 10

D/MI în timpul „urmăririi pe termen scurt”

Zi

0,75 1 1,5

LMWH mai bine UFH mai bine

Efect asupra punctelor finale triple*

* Obiectiv triplu: deces, IM, ischemie recurentă ± revascularizare urgentă.

B

modele, dar IC de 95% sunt, în general, mai largi cu metoda efectelor aleatoare, deoarece încorporează incertitudinea prezentă în variaţia între studii (vezi Fig. 1-11).21

Meta-analiză cumulativă

Unii analişti au încorporat o abordare bayesiană a sintezei rezultatelor RCT.92 Într-un efort de a scurta întârzierea dintre identificarea unui proces eficient sau ineficient.

Pentru fiecare RCT:

Estimată _ R ff . În cadrul procesului Între proces

Efectul RX = variabilitatea variabilităţii xe ec

Figura 1-11 Modele cu efecte fixe şi cu efecte aleatoare pentru punerea în comun a rezultatelor studiilor clinice randomizate (RCT) într-o metaanaliză. Modelul cu efecte fixe presupune că studiile sunt omogene şi diferenţele dintre estimările lor ale efectului real al tratamentului (Rx) se datorează doar erorii experimentale (variabilitatea în cadrul testului). Modelul cu efecte aleatoare presupune că studiile sunt eterogene şi că diferenţele dintre estimările efectului tratamentului se datorează erorii experimentale (variabilitatea în

cadrul testului) şi diferenţelor dintre studii (variabilitatea între studii). terapie în studiile clinice şi traducerea rezultatelor în practica clinică, a fost dezvoltată o tehnică conexă de actualizare continuă a meta-analizelor. Această metodologie, denumită meta-analiză cumulativă, actualizează estimarea combinată a efectului tratamentului de fiecare dată când sunt publicate rezultatele unui nou studiu (Fig. 1-12 şi 1-13).

Metaanaliza cumulativă are rădăcini într-un cadru bayesian, deoarece oferă istoria evoluţiei distribuţiei posterioare a probabilităţii rezultatelor studiilor clinice şi permite cuantificarea schimbărilor în convingerile despre efectele tratamentului pe măsură ce se acumulează datele.141 Când metaanalizele cumulate pe RCT-uri ale terapiilor pentru IM acut şi secundar au fost comparate cu articolele din manual, discrepanţele şi modelele de revizuire au fost detectate între capitolele din manual. eficacitatea şi recomandările experţilor clinici.93 Motivele acestor discrepanţe pot fi complexe şi includ o capacitate limitată a autorilor articolelor de revizuire de a ţine pasul cu toate RCT-urile dintr-un anumit domeniu; nerecunoaşterea puterii limitate a micilor încercări „negative"; nefamiliaritatea sau incertitudinea cu privire la meta-analize; şi un conservatorism natural referitor la recomandarea de noi terapii până la finalizarea unor studii clinice extinse, la scară largă. Utilizarea meta-analizei cumulative în formularea ghidurilor terapeutice în viitor necesită un studiu metodologic suplimentar înainte ca rolul său să poată fi definit în mod corespunzător. Studiile de simulare sugerează că pot exista variaţii considerabile de eşantionare în momentul în care o meta-analiză cumulativă este mai întâi semnificativă.94 Metodele de simulare pot estima, de asemenea, eroarea de tip I şi puterea unei meta-analize.94 Datorită posibilităţii în

anumite colecţii de încercări cu riscuri crescânde de eroare de tip I atunci când sunt luate mai multe analize asupra datelor acumulate, pot fi necesare standarde statistice mai stricte pentru declararea semnificaţiei. O propunere care a fost introdusă pentru a se ocupa de meta-analiză cumulată este conceptul de dimensiune optimă a informaţiilor, care este definită ca cantitatea minimă de informaţii necesară în literatura colectivă pentru a ajunge la o concluzie de încredere cu privire la o intervenţie.95 Utilizând estimări ale ratelor evenimentelor şi efectelor anticipate ale tratamentului, calculele standard ale dimensiunii eşantionului pentru un studiu randomizat pot fi utilizate pentru a determina numărul cumulativ de pacienţi care trebuie înrolaţi într-o serie de trialuri. dimensiunea optimă a informaţiilor. Aceleaşi tehnici de monitorizare intermediară utilizate de un DSMB pentru un RCT individual pot fi adaptate la dovezile de monitorizare, deoarece studiile sunt adăugate la o meta-analiză cumulativă.143

Meta-regresia

Majoritatea meta-analizelor din literatura cardiovasculară raportează un efect mediu al tratamentului estimat din studiile disponibile. Pentru a trece dincolo de metodologia actuală, câţiva cercetători au propus ca estimările efectului tratamentului să fie exprimate în funcţie de caracteristicile specifice studiului, cum ar fi ani de studiu, doza de medicament, caracteristicile pacienţilor înrolaţi (de exemplu, vârstă, sex, rasă) sau mortalitatea medie în grupul de control. este utilă pentru identificarea surselor de eterogenitate între studiile

clinice şi pentru stabilirea unor relaţii importante din punct de vedere clinic, cum ar fi răspunsul la doză şi modificările incidenţei variabilelor de rezultat (de exemplu, fibrilaţia ventriculară primară în IM acut) între studiile efectuate în trecutul îndepărtat şi cele efectuate ulterior.150

Tendinţe viitoare în meta-analiză

Discuţia anterioară despre meta-analiză tratează RCT individual ca unitate de analiză. Diferenţa dintre rezultatul agregat pentru lotul de test şi de control pentru fiecare studiu este calculată şi apoi combinată cu diferenţele observate în alte studii. În mod ideal, pacienţii individuali din fiecare studiu ar trebui să fie unitatea de analiză pentru a evalua dacă efectul tratamentului este modificat de anumite caracteristici ale pacientului. Eforturile de colaborare ale studiilor care studiază terapia antiplachetă pentru o gamă largă de afecţiuni cardiovasculare, terapia fibrinolitică pentru suspectarea infarctului miocardic şi intervenţia chirurgicală de bypass coronarian (CABG) versus terapia medicală pentru boala coronariană ilustrează puterea de a pune în comun datele individuale la nivel de pacient pentru a oferi estimări ale efectului tratamentului stratificat în funcţie de diferite profiluri clinice (de exemplu, vârstă, funcţie ventriculară, sex, istoric, accident vascular cerebral)78,79,99 (Fig. 1-14 şi 1-15). Succesul acestor eforturi este probabil să inspire alţi anchetatori să planifice prospectiv reunirea rapoartelor de caz din informaţiile din studiile conexe.

Caracteristici de prezentare

Statistici stratificate

Raportul de cote şi CI

Testul chi-pătrat al cotelor de cote în diferite categorii de pacienţi

ECG

BBB

ST elevat, anterior

ST elevat, interior

ST elev, altele

Depresie ST Altă anomalie Normal

Ore de la debut

0-1

2-3

4-6

7-12

13-24

Varsta (ani)

<55

55-64

65-74

75 +

Gen

Bărbat

Femeie

TA sistolică (mm Hg)

<100

100-149

150-174

175 +

Ritmul cardiac

<80

80-99

100 +

MI anterior

Da

Nu

Diabet

Da

Nu

Procentul de pacienți morți

- 269,5

Varianta

Fibrinolitic
mai bine

Controlează
mai bine

Tendință de eterogenitate

TOȚI PACIENȚII 2820 / 29.315 3357 / 29.285

9,6% 11,5%

83.3

420,6

237,4

159,6

108,7

103.2

12.9

83.3

354,8

387,6

336,7

212,6

360,0 533,0

266,6

928,0

436,8

132,2 850,0 290,0

74.1

464,9

287,2

238,6

322,4

1001,9

145,7

830,4

1377,4

21,28 pe 6 df
(P < .01)

9,69 pe 4 df 9,55 pe 1 df (P <0,05) (2P <0,002)

8,27 pe 3 df 6,58 pe 1 df
(P <0,05) (2P < 0,01)

1,99 pe 1 df (NS)

1,31 pe 3 df 0,68 pe 1 df (NS) (NS)

0,51 pe 2 df 0,31 pe 1 df (NS)

2.09 la 1
(NS)

1,57 la 1
(NS)

18% SD 2 reducere a cotei
2P < 0,00001,

df

df

(NS)

0,5 1,0 1,5

Figura 1-14 Efectele proporţionale ale terapiei fibrinolitice asupra mortalităţii în zilele 0 până la 35 subdivizate în funcţie de caracteristicile de prezentare. Numărul de evenimente „observat minus aşteptat" (OE) în rândul pacienţilor alocaţi cu fibrinolitic (şi varianţa acestuia) este dat pentru subdiviziunile caracteristicilor de prezentare, stratificate în funcţie de studiu. Acesta este utilizat pentru a calcula cotele de deces (OR) de deces în rândul pacienţilor alocaţi terapiei fibrinolitice faţă de cei dintre acei control alocat. trialuri) sunt reprezentate grafic cu intervalele de încredere (IC) de 99% (linii orizontale Pătrate la stânga liniei verticale solide, beneficiu (semnificativ la P < 0,01 numai în cazul în care întregul IC este la stânga rezultatului general şi IC 95% (reprezentat prin roam) împreună cu o reducere proporţională totală a testului x2). eterogenitatea sau tendinţele în dimensiunea OR în subdiviziuni ale fiecărei caracteristici de prezentare sunt, de asemenea, date BP, ECG, electrocardiograma; (Redesenat din Grupul Colaborativ al Fibrinolytic Therapy Trialists [FTT]: Indications for fibrinolytic therapy. Lancet 1994;343:311-22.)

Cum să citiţi şi să interpretaţi o meta-analiză

O serie de întrebări practice pe care cititorii ar trebui să le pună atunci când evaluează o meta-analiză sunt prezentate în Tabelul 1-6. Aceleaşi standarde ar trebui să se aplice dacă medicul citește o privire de ansamblu asupra unei modalităţi terapeutice sau a rezultatelor unui test de diagnostic pentru o afecţiune medicală.100,101 Cititorii trebuie să fie convinşi că autorii au încercat să răspundă la o întrebare concentrată de importanţă clinică, că au fost incluse toate studiile relevante şi că s-a încercat să evalueze datele pentru dovezi de heterogenitate şi variabilitate, dacă este prezentă şi variabilă. Ca şi în cazul rapoartelor individuale ale studiilor clinice, o prezentare generală ar trebui să includă o declaraţie a efectului grupului de tratament care încorporează atât reducerea RR, cât şi ARD şi transmite informaţiile într-un mod clinic practic (de exemplu, numărul de tratat şi numărul de vieţi salvate la 1000 de pacienţi trataţi).

Când încearcă să aplice rezultatele unui RCT sau o prezentare generală a mai multor RCT la un pacient individual, clinicianul

trebuie să determine dacă pacientul său este similar cu cei înrolaţi în studii.102-104 Deşi poate exista tentaţia de a se concentra pe informaţiile de subgrup din meta-analiză pentru a determina dacă un anumit pacient este probabil să experimenteze un beneficiu mai mare sau mai mic decât media tratamentului, acest lucru trebuie făcut cu precauţie. şi dacă sunt plauzibile din punct de vedere biologic.100 Riscurile potenţiale ale intervenţiei terapeutice ar trebui luate în considerare şi discutate cu pacientul pentru a se asigura că decizia de tratament este în concordanţă cu preocupările sale privind calitatea vieţii.

ANALIZA COST-EFICACITATE

Costurile şi alocarea resurselor sunt priorităţi în agenda de îngrijire a sănătăţii a medicilor, precum şi a planificatorilor de îngrijire a sănătăţii, administratorilor şi economiştilor. Tehnicile de examinare a costurilor în raport cu beneficiul sau eficacitatea intervenţiilor medicale sunt, prin urmare, de mare importanţă – în special în practica cardiologiei.105,106.

Analiza cost-eficacitate (CEA) este standardul pentru examinarea costurilor în raport cu beneficiul. Aici, costul total (impactul asupra resurselor) al unui tratament în dolari este determinat în raport cu eficacitatea acestuia pentru a determina „valoarea" serviciului. Eficacitatea poate fi exprimată în termeni de ani de viaţă salvaţi (YLS) sau prelungiţi, unde se numeşte CEA. Anii de viaţă ajustaţi în funcţie de calitate (QALY) prelungiţi sunt, de asemenea, numiţi, în general, CEA, dar pot fi numiţi analiză a costurilor de utilitate; sau pot fi date în termeni de valoare monetară a vieţii, unde tehnica este etichetată analiză cost-beneficiu.107'108.

După cum se aplică în general în CEA, costul şi speranţa de viaţă (LE) sau QALY pentru o strategie sunt comparate cu cele ale unei alte strategii „concurente". De exemplu, în compararea intervenţiei chirurgicale CABG cu terapia medicală, se determină întregul cost (inclusiv urmărirea şi evenimentele viitoare) şi LE de intervenţie chirurgicală şi apoi scade costul şi LE de terapie medicamentoasă.

AC°St _ CoStcABG - Costmed Rx

A YLS LEcaBG - LEmed Rx

În acest fel, eficienţa costurilor incrementale sau marginale (adică, costul adăugat pentru beneficii suplimentare) poate fi derivată.

CEA poate fi aplicat oricărei strategii de diagnostic sau tratament (deşi pentru strategiile de diagnostic, CEA trebuie să ţină cont şi de tratamentele rezultate). Uneori, se determină doar costul şi nu eficacitatea (şi, prin urmare, nu „valoarea") unui serviciu medical. Această tehnică se numeşte identificarea costurilor sau analiza minimizării costurilor.107,109

Utilitatea CEA depinde de capacitatea de a compara intervenţiile de îngrijire a sănătăţii.107-111 Acest lucru poate fi realizat prin tabelele de clasament (în esenţă, o listă de ordine de rang a raportului cost-eficacitate a unui număr de intervenţii medicale) sau alte mijloace (vezi mai târziu). Unii autori au introdus o notă de scepticism cu privire la rapoartele CEA, deoarece cele finanţate de organizaţii cu scop profit sunt mai susceptibile de a descrie constatări favorabile cu calcule atractive QALY.112,113.

Tabelul 1-6 Cum să citiţi şi să interpretaţi o meta-analiză

Rezultatele studiului sunt valide?

Ghiduri primare

Prezentare generală a abordat o întrebare clinică concentrată? Au fost adecvate criteriile utilizate pentru selectarea articolelor pentru includere?

Ghiduri secundare

Este puțin probabil să fi omis studii importante și relevante?

A fost evaluată validitatea studiilor incluse? Au fost evaluările studiilor reproductibile?

Au fost rezultatele similare de la studiu la studiu?

Care sunt rezultatele?

Care sunt rezultatele generale ale revizuirii?

Cât de precise au fost rezultatele?

Mă vor ajuta rezultatele în îngrijirea pacienților mei?

Pot fi aplicate rezultatele în îngrijirea pacientului meu? Au fost luate în considerare toate rezultatele importante din punct de vedere clinic? Merită beneficiile prejudiciile și costurile?

Reproduct din Oxman A, Cook D, Guyatt G, et al: Users' Guides to the Medical Literature.VI. Cum să utilizaţi o prezentare generală. JAMA 1994;272:1367-75.

Componentele analizei cost-eficacitate

Cost

Determinarea costurilor este complexă și a existat o coerență mai puțin decât perfectă între analize, care poate fi influențată în mare măsură de metoda de contabilizare a costurilor utilizată.97-111,114 Costul real este definit ca valoarea serviciilor suportate de furnizorul de îngrijire. Taxele sunt „prețuri" pentru servicii. Plățile sunt banii plătiți furnizorilor pentru servicii.

Costurile reale sunt împărţite în costuri directe şi indirecte. Costurile directe sunt cheltuielile directe de organizare şi operare în furnizarea de îngrijiri şi pot fi medicale (de exemplu, servicii de furnizor, spitalizare, medicamente, dispozitive şi aşa mai departe) sau nemedicale (de exemplu, alimente, transport şi menaj).115,116 Costul indirect în limbajul economic al sănătăţii se poate referi la unul din două concepte. În limbajul spitalicesc, costurile indirecte se referă la costuri generale, cum ar fi pentru alimente, ipoteci şi aşa mai departe, şi sunt aproximativ echivalente cu costurile directe, nemedicale. Într-un alt limbaj, costurile indirecte se referă la cele rezultate din pierderea veniturilor din cauza bolii sau decesului (probleme de muncă şi productivitate) şi pot fi prodigioase pentru bolile de inimă.107-111,114,115.

Durerea, durerea şi suferinţa legate de boală sunt numite costuri intangibile. Deşi sunt incluse în CEA, costurile necorporale pot fi parte a numitorului în analiza cost-beneficiu (a se vedea mai târziu).117 Costurile fixe nu variază într-o anumită perioadă de timp, de obicei 1 an (de exemplu, ipoteci, amortizare şi aşa mai departe). Costurile variabile sunt cele aplicate direct serviciilor (de exemplu, teste de laborator, asistenţă medicală, facturare, consumabile chirurgicale).116

Costurile medii (sau unitare) sunt costurile totale împărţite la unităţile totale, în timp ce costurile incrementale sunt cele suportate prin adăugarea unei unităţi suplimentare de serviciu, cum ar fi un program sau o opţiune. De exemplu, spitalul costă 1000 de cateterizări cardiace

-♦-Adaugă

Noapte

Apel

-■-Adaugă

Necesar

laborator

-a-Adaugă

Redundant

laborator

Număr de AMI-uri/AN

Figura 1-16 Costuri/an de viaţă ajustat în funcţie de calitate (QALY) al angioplastiei coronariene transluminale percutanate primare (PTCA) versus tromboliza în infarctul miocardic acut (IMA), care demonstrează efectul adăugării de servicii spitaliceşti de urgenţă, volumul spitalului şi diferenţele cu utilizarea studiilor clinice randomizate (RCT) comparativ cu datele observaţionale (RCT) (eficacitate) bazate pe observaţie (eficacitate) presupuneri. Axa orizontală, numărul de IAM pe an la spitalul de internare (volum); axa verticală, rentabilitatea ($/QALY). În cazul de bază din această analiză, spitalul a avut 200 de externări pentru IAM; un laborator de cateterism cardiac existent care a efectuat proceduri elective în timpul zilelor lucrătoare; backup chirurgical; doi membri ai personalului tehnic de noapte; angioplastie primară oferită 24 de ore pe zi/7 zile pe săptămână; şi RCT au fost utilizate pentru a obţine rezultate (eficacitate). Linii continue, cost/QALY cu ipoteze de „eficacitate" derivate din RCT; linii întrerupte, rezultate estimate din datele de observaţie bazate pe comunitate („eficacitate"). În cazul de bază, PTCA primar este dominant. Diamantele, rezultatele adăugării apelului nocturn; pătrate, au adăugat laboratorul necesar (atât pentru PTCA electiv, cât şi pentru primar); triunghiuri, laborator

redundant adăugat (numai pentru PTCA primar). Reţineţi că, cu orice ipoteză, costurile incrementale ale serviciilor pot fi mari, mai ales acolo unde volumul spitalelor este mic. În ceea ce priveşte utilizarea RCT sau a datelor comunitare (linii continue faţă de linii întrerupte), a existat un impact redus asupra adăugării de apeluri de laborator sau de noapte necesare cu un volum mare de spital (PTCA primar este dominant în ambele cazuri), dar pe măsură ce volumul IMA se deplasează sub 200 pe an, impactul este mult mai profund. (Adaptat de la Lieu TA, Gurly RJ, Lundstrom RJ, et al: Projected cost-effectiveness of primary angioplasty for acute myocardial infarct [cu actualizare la dolari 1997 şi ipoteze privind dominanţa menţinută]. J Am Coll Cardiol 1997;30:1741-50.)

poate fi de 1,5 milioane USD sau 1.500 USD în medie per caz. Dacă capacitatea este mare şi programul are deschideri, costul suplimentar pentru adăugarea a 50 de cateterizări elective ar putea fi relativ mic - în principal costul proviziilor. Pe de altă parte, într-un program complet, costul incremental pentru cateterismul electiv ar implica plăţi pentru ore suplimentare şi alte costuri de operare suplimentare.

Impactul asupra eficienţei costurilor adăugării capacităţii pentru servicii este prezentat în Figura 1-16. Costul pe QALY este reprezentat grafic în funcţie de numărul de IM acute de bază pe an într-un anumit spital. Capacitatea de a efectua angioplastie coronariană transluminală percutanată primară (PTCA) necesită apel de noapte şi potenţialul de introducere rapidă a unui laborator de cateterism suplimentar cardiac „necesar" sau „redundant". Figura 1-16 compară, de asemenea, utilizarea RCT cu datele observaţionale bazate pe comunitate (a se vedea mai târziu).

Distincţiile de mai sus sunt importante în analiza măsurilor de reducere a costurilor. De exemplu, o decizie de a nu efectua o procedură ar realiza o economie de cost mult mai mică în setarea capacităţii neutilizate decât dacă ar fi nevoie să adăugaţi personal sau să deschideţi o nouă cameră de proceduri. În Figura 1-15, eficienţa cost-eficienţă semnificativ mai puţin favorabilă a angioplastiei primare de urgenţă cu un volum spitalicesc mai mic are implicaţii pentru determinarea spitalelor care pot oferi eficient acest serviciu şi pentru regionalizarea serviciilor.119 Asemenea implicaţii directe de politică asupra alocării resurselor pot da accent politic CEA în multe situaţii.

Taxe şi plăţi

Utilizarea taxelor reprezintă o abordare simplificată.120 Taxele pentru serviciile medicale din Statele Unite sunt stabilite cu mult peste orice nivel de rambursare, astfel încât să se asigure rambursarea la toate nivelurile de plată. În CEA, a fost obişnuit să se determine taxele şi apoi să se calculeze costurile pe baza raporturilor cost/taxare folosind Raportul de costuri Medicare. Plăţile (de exemplu, rambursările Medicare) au fost, de asemenea, utilizate în analize.121

Consumul de resurse

Cei doi paşi în determinarea costurilor totale ale unei intervenţii medicale sunt de a determina costul fiecărui articol (unitate) şi cât de des este utilizat fiecare articol (unitate)

(consum de resurse). Aceasta include evenimente recurente, cum ar fi teste de rutină, vizite, spitalizări şi altele. De exemplu, consumul de resurse pentru un cardioverter-defibrilator implantabil ar include spitalizarea iniţială, numărul de vizite necesare pentru testele de diagnostic, frecvenţa efortului şi a altor teste, teste de laborator şi riscul de complicaţii şi intervenţii ulterioare.122 Costul fiecărui articol ar fi apoi înmulţit cu numărul astfel derivat pentru a ajunge la costul total. Datele despre consumul de resurse sunt derivate din studii clinice randomizate şi baze de date122-125 atunci când este posibil, dar adesea se utilizează opinia experţilor126,127.

Eficacitatea

Cel mai direct indice de eficacitate este prelungirea vieţii, exprimată ca YLS. Unele analize au folosit numărul de vieţi salvate.128 În plus, deoarece criteriile finale combinate sunt utilizate frecvent în ECR, costul pe an fără evenimente a fost aplicat129. Datele LE pot proveni din RCT-uri individuale, meta-analize ale studiilor sau studii istorice şi caz-control.123,130-133 RCT-urile furnizează doar date pe termen relativ scurt pentru LE, în general 2 până la 5 ani (deşi unele RCT au acum date pe termen mai lung, de exemplu, 10 până la 12 ani,134 în timp ce orizonturile de timp ale tratamentului complet trebuie să fie de obicei un singur orizont de viaţă al CEA. coeficienţii de eficacitate din studii randomizate sau baze de date cu studii de istorie naturală (procesul Framingham este frecvent utilizat), 135 tabele de viaţă bazate pe populaţie şi statistica vitală din SUA - metodologie care se adresează diferitelor seturi de populaţie pentru fiecare componentă.

Figura 1-17 ilustrează efectul modificării duratei beneficiului asupra rezultatelor CEA. Aici a fost efectuată o analiză pe 6 RCT-uri de implantare profilactică a cardioverter-defibrilator (ICD) implantabil în care sa constatat că dispozitivul prelungeşte viaţa. Axa orizontală este timpul de beneficiu, iar axa verticală este cost/QALY. În Figura 1-17A, sa presupus că ICD nu a conferit niciun beneficiu suplimentar după timpul specificat pe axa orizontală; costurile de viaţă au fost incluse şi curbele de supravieţuire s-au presupus a fi paralele după perioada de timp. În Figura 1-17B, sa presupus că nici costuri, nici beneficii nu au fost suportate după perioada de timp specificată. Observaţi gradul de îmbunătăţire a eficienţei costurilor pe măsură ce durata beneficiului creşte, precum şi diferenţele generale de rezultate pentru cele două abordări.136

Cealaltă măsură majoră a eficacităţii, QALY, utilizată în numitorul CEA încearcă să îmbine LE şi calitatea vieţii legate de sănătate (HRQL). Mai exact, QALY este o ajustare în scădere a valorii unui an sănătos ca urmare a factorilor de sănătate precare (durere, dizabilitate şi aşa mai departe) în ochii pacientului. Este LE înmulţit cu o fracţiune, denumit utilitate sau coeficient de ajustare a calităţii, care reprezintă scăderea calităţii vieţii cauzată de sănătatea mai puţin decât perfectă. De exemplu, într-un studiu al intervenţiei chirurgicale CABG, utilitatea anginei pectorale a fost considerată a fi 0,7 în cazul anginei severe şi 0,9 în cazul anginei uşoare.137 Aceste numere de utilitate sunt înmulţite cu LE pentru a ajunge la QALY.

QALY = U • LE

unde QALY este anul de viaţă ajustat în funcţie de calitate, U este utilitatea (în fiecare stare de sănătate) şi LE este LE în ani (din fiecare stare de sănătate). Prin urmare, 1 an de viaţă evaluat ca 70% de sănătate perfectă (U = 0,7) ar avea un QALY de 0,7, iar 2 ani ar avea un QALY de 1,4. Această valoare este apoi pusă în următoarea formulă:

AC°St _ CoStnew Rx - CosIcompeting Rx
A QALY QALYnew Rx - QALYcompeting Rx

O metodă favorită de obţinere a utilităţilor este compromisul în timp.138-141 Un individ este întrebat ce LE în stare perfectă de sănătate ar fi echivalent cu un LE mai lung cu o problemă de sănătate. Dacă individul consideră că 1 an de viaţă cu un anumit grad de angină echivalează cu 9 luni în stare de sănătate perfectă, atunci utilitatea este de 0,75; pentru 8 luni, este 0,6, iar pentru 6 luni, este 0,50. Au fost, de asemenea, abordate şi statele considerate a fi mai rele decât moartea.142 Jocul de noroc standard evaluează ce s-ar juca pentru o anumită opţiune benefică. De exemplu, ce risc de mortalitate ar putea fi acceptat în chirurgia CABG în beneficiul ei?143 (Fig. 1-18). În alte cazuri, ajustările pe termen scurt ale calităţii vieţii sunt făcute pentru incapacitatea tranzitorie printr-o metodă de scădere (de exemplu, timpul petrecut în spital pentru un accident vascular cerebral ar putea fi scăzut dintr-un „an sănătos"). QALY pot fi exprimate ca preferinţe ale pacientului sau ale comunităţii.115-117

O problemă importantă, indiferent de modul în care sunt evaluate QALY, este natura lor fundamental subiectivă. De exemplu, valoarea subiectivă a unei anumite stări de sănătate poate fi evaluată diferit de indivizi în momente diferite. Poate varia în funcţie de mulţi alţi factori, cum ar fi dacă starea anticipată este una care implică îmbunătăţirea sau declinul sănătăţii şi prognosticul exact fără tratament. De asemenea, cineva poate vedea lucrurile diferit atunci când este întrebat ipotetic despre un tratament care prelungeşte viaţa

decât atunci când cineva se află de fapt în situaţie. S-a sugerat o explorare suplimentară a potenţialilor modificatori de fond, cum ar fi creşterea procentuală în anii de viaţă sau creşterea procentuală a QALY şi ar putea fi considerate adecvate în unele cazuri.144

Analiza cost-beneficiu

Deşi analiza cost-beneficiu este favorizată de mulţi economişti, este cea mai puţin utilizată metodă de analiştii din domeniul sănătăţii. Aici numărătorul este costul, ca în CEA, dar numitorul este exprimat în valoarea în dolari a prestaţiilor medicale.115,145 Există dificultăţi evidente în această formă de exprimare, în special pentru medici. O formulă pentru analiza cost-beneficiu este următoarea:

A Cost _ 10.000 USD

Un beneficiu de 2.000 USD

Cost net = A cost - A Benefit = 10.000 USD - 2.000 USD = 8.000 USD

Un AC/AB de 1 cu un cost net consecutiv de 0 ar putea fi considerat dezirabil.

Analiza deciziei

CEA necesită o metodă de organizare a componentelor de cost şi eficacitate ale unei strategii medicale într-o manieră precisă pentru a permite cuantificarea rezultatelor şi repartizarea costurilor. Metoda utilizată este analiza deciziei.146-148

În analiza deciziei,149 o situaţie complexă este distilată în toate componentele sale mai mici şi organizată într-un arbore de decizie. Arborele de decizie evidenţiază modul în care populaţiile se deplasează prin diferite stări de boală şi afişează strategiile diagnostice şi terapeutice, probabilităţile şi consecinţele fiecărei strategii şi, în cazul CEA, costurile. În acest construct, modelul Markov a fost utilizat pentru a lua în considerare schimbările de stare sau tranziţiile unei populaţii pe măsură ce aceasta trece printr-un proces de boală (de exemplu, de la sănătate la IM acut la recuperare).146,148,150.

Figura 1-19 este un arbore de decizie al CEA pentru tratamentul preventiv al bolii coronariene (CAD) la pacienţii cu risc ridicat (A) şi cu risc scăzut (B). Este un arbore foarte simplificat bazat pe un exemplu ipotetic publicat anterior.151 În arbore, există două tipuri de puncte de ramificaţie:

CHIRURGIE CABG

Lucru sigur Gamble

Fără angină pectorală
U = 1,0

Deces perioperator
U = 0

Figura 1-18 Pariul standard al lui J Von Neumann şi O Morganstern (Theory of Games and Economic Behavior. Princeton, NJ: Princeton University, 1944) care arată două opţiuni. Stânga, alegerea (lucru sigur) reprezintă o viaţă întreagă cu boala, cum ar fi boala coronariană. Corect, Choice este un pariu de a efectua o intervenţie chirurgicală de bypass coronarian (CABG) cu două probabilităţi: ca pacientul să revină la starea normală de sănătate (p) (sus) sau să existe un deces perioperator (1-p) (jos). Se variază (p) până când se atinge probabilitatea de indiferenţă, care reprezintă utilitatea. De exemplu, dacă subiectul nu poate alege între a trăi cu angină şi o şansă de 80% de sănătate perfectă faţă de o şansă de 20% de deces imediat, utilitatea (U) este 0,8. (Redesenat din Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Hogan A, et al: Analiza cost-eficacitate în boala cardiacă, Partea 1: Principii generale. Progr Cardiovasc Dis 1994;37:161-84.)

Noduri de decizie (pătrate)—punct de ramificare în care trebuie luată o decizie—în acest caz, decizia este de a utiliza sau nu un regim preventiv CAD;

Noduri de şansă (cercuri) — punct de ramificare în care poate apărea una dintre mai multe stări sau evenimente care sunt în afara controlului decidentului. Apariţiile aici includ moartea, IM acut, alte stări de boală şi în viaţă şi în stare de sănătate.

Fiecărei apariţii (adică fiecărui membru la un nod întâmplător) i se atribuie o probabilitate. În Figura 1-20A, probabilitatea ca un pacient cu risc ridicat care primeşte terapie preventivă să moară într-un an este de 0,05 faţă de 0,10 la pacienţii care nu primesc terapie; pentru pacienţii cu risc scăzut (vezi Fig. 1-20B), valorile corespunzătoare sunt 0,005 şi 0,010. (Alte ipoteze sunt notate în legenda figurii.) Fiecărui membru i se atribuie, de asemenea, un cost (2.000 USD pentru terapia preventivă, 20.000 USD pentru CABG şi aşa mai departe). Suma totală a tuturor probabilităţilor şi costurilor formează apoi formula CEA. Rezultatele acestui exemplu ipotetic sunt că eficienţa costului terapiei preventive este de 12.800 USD/YLS la pacienţii cu risc ridicat şi la o valoare mult mai puţin favorabilă de 216.900 USD/YLS la pacienţii cu risc scăzut. Această eficienţă a costurilor de 17 ori mai favorabilă în grupul cu risc ridicat rezultă din ratele mai mari ale mortalităţii (cu un câştig mai mare în eficacitate). În plus, din cauza ratelor mari de morbiditate cu risc ridicat, intervenţiile şi procedurile chirurgicale costisitoare sunt mai frecvente, ceea ce duce la un câştig monetar mai substanţial din aversiunea unor astfel de intervenţii şi proceduri, ca în cazul enoxaparinei, care este dominantă la pacienţii cu sindrom coronarian acut.125.

Membrele arborelui devin mult mai complexe decât cele arătate în Figura 1-19, pe măsură ce se detaliază toate nuanţele diagnosticului şi îngrijirii, deşi este dificil să includă fiecare ultimă nuanţă. În general, există ipoteze simplificatoare152,153 şi pot exista, de asemenea, componente ale gândirii intuitive care nu sunt surprinse de analiza deciziei. De exemplu, o nuanţă ar putea fi că nu numai că vor exista mai puţine IM acute cu tratament preventiv, dar şi IM vor fi mai puţin severe. Arborele trebuie să fie, de asemenea, compact şi uşor de înţeles154 şi o anumită nuanţă poate avea un impact redus asupra rezultatelor generale (sau poate fi abordată prin analiza de sensibilitate) (vezi mai târziu).

Modelele de analiză a deciziei au fost comparate cu recomandările clinicienilor experţi. Într-un studiu, câştigul QALY şi costul/QALY au fost comparate cu scorurile de adecvare dezvoltate de un grup de experţi cu privire la efectuarea sau nu a angiografiei coronariene după externare în decurs de 12 săptămâni după IM. A existat o corelaţie semnificativă între adecvarea angiografiei în opinia experţilor şi atât câştigul QALY (coeficientul de corelare a rangului Spearman, 0,58, P <0,001) cât şi eficienţa costurilor (-0,66, P <0,001). Nicio indicaţie conform căreia clinicienii au considerat adecvate au fost evaluate la mai mult de 50.000 USD/QALY, în timp ce clinicienii au fost mai conservatori decât modelul de analiză a deciziei la anumiţi pacienţi asimptomatici (adică, intervenţia considerată inadecvată, dar evaluată la mai puţin de 50.000 USD/YLS).155

Analiza de sensibilitate

Din cauza spectrului de date utilizate în CEA, există adesea incertitudine şi pentru a aborda această incertitudine, se utilizează analiza de sensibilitate. Aici, se modifică ipotezele făcute în cazul de bază pe aspecte specifice ale analizei şi apoi se repetă calculul. Se pune

întrebarea „Ce ar fi dacă” şi apoi se determină dacă rezultatele au fost dependente critic de ipoteză.107,156 Figurile 1-20 până la 1-23 prezintă o serie de analize de sensibilitate unidirecţională (adică, testarea unei singure ipoteze) pe baza datelor din arborele de decizie prezentat în Figura 1-19. Figura 1-24 este o analiză de sensibilitate în două sensuri.

Figura 1-20 arată efectele variaţiei costului terapiei preventive în situaţii cu risc ridicat (A) şi cu risc scăzut (B). Rezultatele eficienţei costurilor sunt legate liniar de costul prevenirii şi sunt sensibile la acesta; adică eficienţa costurilor variază foarte mult pe măsură ce se modifică costul prevenirii. Interesant este că pragul de „pragul de rentabilitate” al prevenirii este costul la care economiile de costuri ale prevenirii (de exemplu, reducerea CABG, PTCA, IM acut şi aşa mai departe) în totalitate egalează costurile prevenirii. Acesta este mai mic în situaţia cu risc ridicat, 108 USD faţă de 913 USD. Cealaltă valoare a interesului este cât ar trebui să fie costul prevenirii în situaţia cu risc scăzut pentru ca acesta să fie „eficient din punct de vedere al costurilor”, 50.000 USD/YLS (în acest exemplu) - în acest caz, 544 USD.

Figura 1-21 arată efectul modificării procentului de beneficiu pentru mortalitate în situaţii cu risc ridicat (A) şi cu risc scăzut (B). La cazul de bază, beneficiul mortalităţii a fost presupus a fi de 50%. Pragul „cost eficient” (50.000 USD/YLS) pentru risc ridicat este un beneficiu de mortalitate de numai 11,3%, în timp ce pentru situaţiile cu risc scăzut, eficienţa costurilor este încă de 121.000 USD/YLS la un beneficiu de mortalitate de 90%. Figura 1-22 arată sensibilitatea modificării ipotezelor legate de costul CABG (A), PTCA (B) şi MI acut (C). Eficienţa costurilor este îmbunătăţită (adică, la o valoare mai mică) pe măsură ce costurile acestor eventualităţi cresc şi există mai multe economii din evitarea acestora, dar modelul este relativ insensibil la modificările acestor costuri. Figura 1-23 prezintă

Moarte

Moarte

.5%, 0

5%, 0

| Pacienţi cu risc ridicat |

Nu Prevenire |

| Prevenire (2.000 USD)~|

2%, 10.000 USD

Alte

2%, 5.000 USD

Alte

CABG

2,5%, 20.000 USD

PTCA
2%, 16.000 USD

AMI

86,5%, 0

Moarte

10%, 0

CABG

5%, 20.000 USD

PTCA

4%, 16.000 USD

AMI

4%, 10.000 USD

Alte

4%, 5.000 USD

Alte

73%, 0

| Pacienţi cu risc scăzut~|

| Prevenire (2.000 USD) |

.2%, 5.000 USD

Alte

PTCA

.2%, 16.000 USD

AMI

.2%, 10.000 USD

Alte

CABG
.25%, 20.000 USD

98,6%, 0

| Fără prevenire |

Moarte

1%, 0

CABG
.5%, 20.000 USD

PTCA

,4%, 16.000 USD

AMI

.4%, 10.000 USD

Alte

,4%, 5.000 USD

Alte

97,3%, 0

Figura 1-19 Arborele de decizie privind rentabilitatea (cost/ani de viaţă salvaţi [YLS]) a terapiei preventive pentru boala coronariană la pacienţii cu risc ridicat (A) şi cu risc scăzut (B). Arborele de decizie sunt ipotetice doar în scopuri explicative şi nu se bazează pe date derivate. Se presupune că prevenţia va costa 2.000 de dolari. Nodurile de decizie (pătratul umplut) sunt dacă se utilizează sau nu terapia preventivă. Nodurile de şansă (cercurile umplute) arată apariţia decesului, intervenţii chirurgicale de bypass coronarian (CABG), angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA), infarct miocardic acut (IMA), alte stări de boală şi vii şi bine cu procente şi costuri pe termen lung ale fiecăreia. În acest exemplu, testele de diagnostic sunt considerate în costul total al terapiei preventive, la fel ca orice alte evenimente şi tratamente pe care le-ar fi putut primi un individ, cum ar fi complicaţiile CABG, IMA şi aşa mai departe. Orizontul de timp este de 6 ani, nu există nicio reducere, se presupune că toţi pacienţii vor muri la jumătatea anului, cifrele sunt cifre anuale şi se presupune că terapia preventivă reduce decesul şi evenimentele cu 50%. Eficienţa costurilor este de 12.800 USD/YLS în grupurile cu risc ridicat şi 216.000 USD/YLS în grupurile cu risc scăzut. (Concept de bază de la Goldman L, Garber AM, Grover SA, Hlatky MA: Grupul de lucru şase, cost-eficacitatea evaluării şi managementului factorilor de risc. J Am Coll Cardiol 1996;27:964-1097, cu modificări.)

Figura 1-20 Analiza de sensibilitate care arată efectele ipotezelor variabile ale costurilor terapiei preventive asupra eficienţei costurilor în populaţiile cu risc ridicat (A) şi cu risc scăzut (B), prezentate în Figura 1-19. În cazul de bază (pătrat umplut), costul este de 2.000 USD. Eficacitatea costurilor variază foarte mult şi liniar cu costul terapiei preventive (adică, eficienţa costurilor este sensibilă la modificările costului prevenirii). Pragul de cost în care prevenirea devine dominantă (adică, pragul de rentabilitate este de 108 USD la pacienţii cu risc ridicat şi 913 USD la pacienţii cu risc scăzut). Costul prag pentru terapia preventivă fiind „eficient din punct de vedere al costurilor” (adică, 50.000 USD/YLS) cu risc scăzut este de 544 USD. Observaţi diferenţele în scalele verticale în A şi B.

rezultate ale modificării ipotezelor privind mortalitatea în populaţia „fără prevenire” fără modificarea beneficiului de mortalitate proporţional al prevenţiei. În cazul de bază, rata mortalităţii în populaţia fără prevenire a fost presupusă a fi de 5% în situaţiile cu risc ridicat şi de 0,5% în situaţiile cu risc scăzut. Pragul pentru o intervenţie rentabilă (50.000 USD/YLS) este rata de mortalitate a populaţiei de 1,9%. Acest număr ar putea fi interesant pentru factorii de decizie pentru a decide care populaţii ar trebui să aibă astfel de intervenţii (de exemplu, într-un studiu de prevenire primară).

Figura 1-24 este o analiză de sensibilitate bidirecţională în care ipotezele atât cu privire la costurile prevenirii, cât şi asupra mortalităţii în grupul fără prevenire sunt variate. Aici, se pot elabora zone de dominanţă, rentabilitate favorabilă şi aşa mai departe. În Figura 1-24, există o zonă de dominanţă (în dreapta lui

70.000 -i

1.200.000 -]

60.000

tn -j

10.000 -

50.000

40.000 -

30.000

20.000

20 30 40 50 60 70 80

co -I £

1.000.000

800.000

600.000

400.000

200.000

0 T 1 1 1 1 I 1 1 I

10 20 30 40 50 60 70 80 90

0 4

10

90

Reducerea mortalităţii (%)

$/YLS

Figura 1-21 Analiza de sensibilitate a modificării ipotezelor de beneficiu (% reducere a mortalităţii) a terapiei preventive în populaţiile cu risc ridicat (A) şi cu risc scăzut (B) prezentate în Figura 1-19. Beneficiul de bază este o reducere a mortalităţii cu 50% (pătrat mai mare). Modificările eficienţei costurilor în ambele cazuri devin mai profunde pe măsură ce se trece la un beneficiu de mortalitate <30%. Un interes deosebit este faptul că nivelul pragului pentru intervenţia fiind „cost-eficient" (<50.000 USD) în populaţiile cu risc ridicat este încă un câştig de mortalitate foarte modest, 11,3%. Cu toate acestea, în situaţii cu risc scăzut, chiar şi la un beneficiu de mortalitate de 90%, eficienţa costurilor este încă de 121.000 USD/YLS (ani de viaţă salvaţi).

Figura 1-22 Analiza de sensibilitate a diferitelor ipoteze de cost ale chirurgiei de bypass coronarian (CABG; A), angioplastie coronariană transluminală percutanată (PTCA; B) şi infarct miocardic acut (IMA; C) în populaţiile cu risc ridicat prezentate în Figura 1-19 (pătratele umplute arată cazul de bază). Eficienţa costurilor este relativ insensibilă la aceste schimbări (adică, încă favorabilă chiar şi cu o gamă largă de ipoteze).

20.000 n

15.000

w

10.000

5.000

0

0 5.000 10.000 15.000 20.000

C Costul AMI ($)

pragul de rentabilitate), o zonă rentabilă (între pragul de rentabilitate şi 50.000 USD/YLS) şi o zonă în care există o rentabilitate mai puţin favorabilă (în partea stângă a 50.000 USD/YLS). Se poate face şi analiza de sensibilitate în trei căi.157

Analiza Statistică

Analiza statistică tradiţională şi, prin urmare, semnificaţia unui anumit rezultat, este probabil mai puţin bine dezvoltată pentru CEA decât pentru alte tipuri de studii, cum ar fi RCT. Determinarea intervalului de încredere este acum o componentă mai frecventă a CEA.69,158,159 Analiza bootstrap neparametrică este frecvent utilizată.160,161

Includerea costurilor de longevitate

Dacă o intervenţie medicală prelungeşte viaţa, există un cost suplimentar. În analizele CABG, de exemplu, se includ în mod uniform costurile legate de CAD în timpul perioadei de viaţă extinse. Cu toate acestea, pot apărea şi alte boli, cum ar fi cancerul, şi există o dispută cu privire la includerea acestor costuri speciale, deşi ele nu schimbă prea mult rezultatele.

Perspectivă

Perspectiva reflectă cine plăteşte factura sau cine poate primi beneficii din eficienţă. Plătitorii pot include spitale, sănătate

Rata mortalităţii (fără prevenire)

Figura 1-23 Analiza de sensibilitate a ipotezelor cu privire la rata mortalităţii în populaţia fără prevenţie din Figura 1-19 cu beneficiul mortalităţii presupus că rămâne la 50%. În cazul de bază, mortalitatea a fost presupusă a fi de 5% în grupurile cu risc ridicat şi 0,5% în

grupurile cu risc scăzut. Pragul pentru „intervenție eficientă din punct de vedere al costurilor” (50.000 USD/an de viață salvați [YLS]) este o mortalitate în populația fără prevenire de 1,9%.

organizații de întreținere, furnizori, pacienți sau societate în ansamblu. Uneori, perspectivele se pot ciocni. De exemplu, o durată scurtă de ședere a unui pacient este benefică pentru spital, deoarece plățile de la companiile de asigurări sunt prospective (prin grupuri legate de diagnostic) (DRG) și similare, indiferent de durata șederii. Pentru pacient, poate fi economic să rămână în spital, deoarece există multe costuri din buzunar care trebuie evitate, inclusiv posibile îngrijiri la domiciliu. Dintr-o perspectivă societală, ar trebui luată în considerare suma costurilor spitalicești și ambulatoriului pe termen lung.162,163 După cum se poate observa, fiecare entitate poate vedea costurile din perspectiva propriului „siloz” particular, iar bunăstarea generală poate fi o considerație mai mică. Se recomandă ca perspectiva societății să fie standardul pentru analize, parțial pentru a asigura comparabilitatea.164 Cu toate acestea, o entitate individuală (spital, plan de îngrijire a sănătății și așa mai departe) poate considera CEA foarte utilă în a face alocări raționale a resurselor din propria perspectivă.

Reducere

Actualizarea este o metodă de egalizare a costurilor prezente și viitoare.107.115.146.155 Atât în economie, cât și în viață, beneficiile și adversitățile viitoare nu sunt evaluate la fel ca cele din prezent. De exemplu, preferăm să murim în viitor. Într-un alt exemplu, îmbunătățirea tehnologică pentru tratamentul bolii coronariene poate fi atât mai posibilă, cât și mai ieftină în viitor, devalorizând rolul scăderii colesterolului. Prin urmare, banii cheltuiți „acum” pentru beneficii valorează mai mult decât banii cheltuiți în viitor. Metoda utilizată pentru egalizarea timpului este actualizarea atât a costurilor viitoare, cât și a eficacității. Se recomandă o reducere de 3% pe an la articolele viitoare (o reflectare a randamentului mediu al investițiilor publice), deși multe analize din trecut au folosit 5% pe an.

Deoarece durata costurilor și beneficiilor unei anumite intervenții variază, impactul reducerii variază și el. În cazul tratamentului medicamentos pe termen lung (de exemplu, pentru hipertensiune arterială) costurile sunt relativ uniforme în timp (de exemplu, costurile medicamentelor, teste de diagnostic intermitente, complicații) și beneficiile sunt

Figura 1-24 Analiza de sensibilitate bidirecțională care arată efectele atât ale costului terapiei preventive, cât și ale decesului în grupul de populație cu risc scăzut, prezentat în Figura 1-19. Sunt prezentate linii de identitate pentru „break even” și o rentabilitate de 50.000 USD/an de viață salvată (YLS).

întârziat. Pentru intervenţiile chirurgicale sau procedurale, există un cost iniţial mare şi mult mai modest pe termen lung, iar beneficiul începe imediat. Aici, se obţine o rentabilitate în timp pentru investiţia iniţială. Eficienţa generală a costurilor a acestor două tipuri de intervenţii medicale poate fi comparabilă, dar o rată de actualizare mai mare are un impact mai mare în devalorizarea beneficiilor prevenţiei, deoarece aceste beneficii sunt mai mari în viitor.

Analiza de subgrup

Analizele pot fi direcţionate pe baza riscului (vezi Fig. 1-19), dar şi asupra unor subgrupuri specifice, cum ar fi femeile,152 minorităţi şi diferite grupuri de vârstă. Pentru vârstă, interacţiunea este complexă. La persoanele în vârstă, există un risc mai mare (asociat cu o eficienţă cost-eficacitate mai favorabilă a unei intervenţii) şi un LE scurtat şi tendinţă către coeficienţi de eficacitate mai mici (ambele asociate cu o eficienţă a costurilor mai puţin favorabilă).

Generalizarea datelor

Deşi problemele legate de fiabilitatea datelor aplicate CEA sunt parţial abordate de analiza de sensibilitate, unele rămân. Una dintre cele mai importante probleme este generalizarea datelor la situaţia clinică particulară analizată. De exemplu, cohortele de populaţie care stau la baza unui anumit CEA pot avea particularităţi individuale în severitatea bolii, abordări ale calităţii, îngrijirii medicale, venituri, percepţii, etnie, geografie, domiciliu de origine şi natura şi dimensiunea sistemului local de furnizare a asistenţei medicale - toate aspectele influente atât din punctul de vedere al costului, cât şi al eficacităţii. Stilurile de practică pot varia, de asemenea, în special pentru procedurile intervenţionale, între medicii individuali165,166 şi în diferite regiuni ale ţării.167

Costurile pot fi, de asemenea, specifice locaţiei sau regiunii. Deşi piaţa medicală a creat o anumită uniformitate a site-ului, rămân diferenţe mari de site şi regionale, în funcţie de gradul de penetrare a îngrijirii gestionate, pârghia de negociere, puterea de cumpărare, competiţia între medici şi natura specială a instituţiilor academice. O abordare pentru a aborda aceste diferenţe este modificarea microanalitică a costurilor care sunt specifice setării.

Eficacitate versus eficacitate

O distincţie importantă legată de generalizare este aceea dintre datele de eficacitate şi eficacitate. Cohorta populaţiei din RCT tipic poate avea caracteristici nereprezentative, cum ar fi complianţă ridicată la medicaţie, posibil severitate mai mare a bolii, comorbiditate limitată, demografie restrânsă, posibile stimulente pentru intrarea în studiu şi altele, care o pot diferenţia de populaţia generală (prejudecata de selecţie). Acest tip de RCT determină o eficacitate ideală, adică ceea ce „poate face" intervenţia. CEA este un studiu mai larg decât RCT şi necesită eficacitate, adică ceea ce „va face" intervenţia în populaţii largi în care complianţa este variabilă, demografia este variată şi comorbiditatea este frecventă. Megatrials, cum ar fi Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries

(GUSTO)146 depășesc unele dintre aceste probleme, dar selecţia cazurilor la locurile individuale poate încă denatura populaţia de studiu într-o oarecare măsură. Un interes din ce în ce mai mare se dezvoltă pentru conceptul de studii clinice pragmatice168 în care se depun toate eforturile pentru a răspunde la întrebarea eficacităţii în contextul randomizării. Scopul este de a înscrie o populaţie diversă de studiu într-o comparaţie a alternativelor relevante din punct de vedere clinic care măsoară o gamă largă de rezultate în materie de sănătate.

Un exemplu de posibile diferenţe de rezultate între CEA pe baza datelor de eficacitate şi eficacitate este prezentat în Figura 1-16.118 Aici este utilizată o analiză de sensibilitate pentru a contrasta rezultatele din datele derivate dintr-un RCT (eficacitate) cu cele estimate din datele observaţionale comunitare (eficacitate) într-un CEA de angioplastie primară în IM acut. Interesant este eficienţa costurilor mai puţin favorabilă atunci când rezultatele se bazează pe date observaţionale derivate din comunitate în situaţiile în care trebuie adăugate stresuri la sistem pentru a efectua angioplastia primară (de exemplu, adăugarea unui apel de noapte sau a unui laborator suplimentar redundant sau necesar [unde eficienţa mai mică apare doar pe măsură ce volumul de infarct miocardic acut scade])118. cazuri, poate fi evident în toate situaţiile.

Părtinire

Având în vedere toate aceste consideraţii referitoare la date şi pentru că CEA apare adesea departe de portul sigur al RCT, problema părtinirii169 a apărut în special în legătură cu părtinirea selecţiei şi corectitudinea cu privire la elementele care nu sunt surprinse în analiză. În construirea analizei, ce costuri sunt incluse? Ce bază de date este utilizată pentru eficacitate? Ipotezele, judecăţile şi constrângerile cheie care conduc recomandările trebuie să fie explicite şi transparente.170 Care sunt constrângerile bugetare implicite şi explicite şi este analiza transparentă cu privire la aceasta şi alte aspecte?171 Este important să fiţi vigilenţi în aceste domenii, mai ales pentru că analiza poate ghida sau chiar determina politica şi poate aduce beneficii entităţii care efectuează analiza.

Standardizarea analizelor cost-eficacitate

După cum sa indicat mai devreme, scopul de bază al CEA este de a compara intervenţiile medicale şi pentru a face acest lucru, trebuie mai întâi să abordăm problemele ridicate mai sus cu privire la generalizare, părtinire, analiza costurilor şi aşa mai departe. Atunci este nevoie de standardizarea tehnicii. Deoarece metodologia utilizată în CEA a variat, Serviciul de Sănătate Publică din SUA a convocat în 1996 un grup privind eficienţa costurilor şi sănătatea în medicină pentru a recomanda o abordare standardizată. În cazul de referinţă, ar trebui să se utilizeze perspectiva societală, costurile ajustate la inflaţie IPC, costurile indirecte, precum şi cele directe, o reducere de 3% (dar să se ofere şi o analiză de sensibilitate pentru 5%), intervalele de încredere şi QALY-urile de preferinţă ale comunităţii. Includerea costurilor pentru bolile neînrudite în anii de viaţă prelungită este opţională.

Dovezile sugerează că raportul din 1996 al Grupului SUA privind cost-eficienţa în sănătate şi medicină a avut un anumit impact asupra practicii.174 Utilizarea eficienţei costurilor şi a tehnicilor de analiză economică aferente s-a îmbunătăţit şi s-a extins în ultimii câţiva ani, la fel ca şi eforturile de a sintetiza şi interpreta rezultatele în mod sistematic. Grupul operativ al serviciilor preventive din Statele Unite (USPSTF), reunit în 1998, s-a bazat pe recomandările grupului şi a două grupuri operaţionale anterioare ale USPSTF, pentru a îmbunătăţi recomandările destinate situaţiei generale de îngrijire primară de către

Propunerea unei abordări sistematice pentru evaluarea calităţii dovezilor; evaluarea validităţii interne a fiecărui studiu ca fiind bună, corectă sau slabă, pe baza unor criterii explicite; utilizarea părţilor interesate experţi (echipă tematică) pentru a evalua ca fiind bune, corecte sau slabe, validitatea internă agregată, valabilitatea externă şi coerenţa/coerenţa corpului de dovezi, ponderarea studiilor bazate pe calitate şi explicarea raţiunii cu naraţiuni scurte; luând în considerare magnitudinea (dimensiunea efectului) separat de calitatea dovezilor, dar utilizând ambele aspecte în formularea recomandărilor generale

Când calitatea dovezilor este considerată bună sau corectă, se calculează beneficiul net (beneficii minus prejudiciile unui serviciu)

Luarea în considerare a beneficiului atât din perspectiva individuală, cât şi din perspectiva populaţiei şi pregătirea tabelelor cu rezultate care să arate atât frecvenţa rezultatelor, cât şi gradul de certitudine cu privire la informaţii

Acolo unde este posibil, luând în considerare costurile economice totale care rezultă din furnizarea unui serviciu, atât către indivizi cât şi către societate.175

Centrele de practică bazate pe dovezi utilizează această abordare pentru a încorpora informaţii despre eficienţa costurilor în sintezele lor de dovezi.176 Fiecare analiză luată în considerare ar trebui pregătită conform ghidurilor actuale, iar perspectiva, cronologia şi incertitudinea în jurul estimărilor ar trebui să fie declarate în mod deschis şi clar177.

Vehicule pentru efectuarea de comparaţii — Tabelele şi pragurile de ligă

În mod obişnuit, se compară intervenţiile medicale într-un clasament care, aşa cum sa indicat mai devreme, este o listă de ordine de ierarhizare a rentabilităţii unui număr de intervenţii medicale.109 O altă abordare este utilizarea pragurilor pentru a stabili reguli de alocare (adică, pentru a viza anumite ţinte similare cu ţintele ilustrate mai devreme în exemplul de prevenire, mai degrabă decât a face doar o listă). Utilizarea pragurilor poate spori procesul decizional transparent şi consecvent.178 Abordarea pragului poate fi, de asemenea, mai practică decât tabelele şi tehnicile de programare matematică, deoarece necesită mai puţine date, iar costul colectării datelor suplimentare poate să nu merite cheltuiala.179

Utilizări ale analizei cost-eficacitate

În idealul său, CEA poate ajuta la formarea deciziilor globale de politică de îngrijire a sănătății pentru a determina și prioritiza cele mai rentabile intervenții, pentru a furniza aceste intervenții și pentru a obține cea mai bună sănătate posibilă a populației pentru dolarul de îngrijire a sănătății (adică, cele mai multe QALY pentru bani). A primit acest tip de utilizare în Australia180, Canada181 și Europa.182 Cu toate acestea, problemele metodologice183,184, inclusiv cele legate de standardizare185 și calitatea evaluărilor sistematice,186 faptul că datele nu sunt disponibile pentru toate intervențiile de îngrijire a sănătății, lipsa sistemelor informaționale adecvate, dificultatea de a transmite gradele și implicațiile de politică și nesiguranța de a găsi un acord clar,187 obiectivele170,188 au limitat impactul CEA în deciziile de politică a sănătății. În plus, chiar și o intervenție extrem de rentabilă poate fi costisitoare și nu este accesibilă. Există o întrebare importantă când luăm decizii pe baza costurilor și când să folosim eficiența costurilor. Care este rolul costurilor în luarea deciziilor publice?189 Ne putem permite tratamente sau teste diagnostice costisitoare, dar eficiente din punct de vedere al costurilor?

Judecățile de valoare creează, de asemenea, probleme în utilizarea CEA în deciziile de politică. De exemplu, este un beneficiu mic pentru un număr mare mai bun decât un beneficiu mare pentru un număr mic? Cât de mult ar trebui să facă pentru cei cu LE scurt? Cum prețuim viața versus calitatea vieții? Ce populații vor beneficia de o anumită intervenție terapeutică? În plus, tehnologiile și medicamentele devin învechite, sunt actualizate și actualizate și se modifică prețul din cauza eficienței, pierderii protecției brevetului și concurenței. Tehnologiile au, de asemenea, costuri mari de pornire și dezvoltare, care scad în timp. Dacă efectuăm CEA din timp și includem toate aceste costuri, poate exista o evaluare nerealistă și abandonarea prematură a unei intervenții utile.

În general, există o gamă largă de opinii cu privire la utilizarea CEA și asupra obstacolelor critice în calea utilizării pe scară largă a acestuia. Factorii politici, factorii tehnici, lipsa de încredere între potențialii sponsori și utilizatorii analizelor, lipsa de pregătire în rândul consumatorilor de studii și factorii legali sunt printre motivele pentru care a predominat utilizarea mai moderată a CEA în Statele Unite.190 În general, CEA a fost folosit pentru a organiza gândirea și pentru a ajuta la luarea deciziilor (de exemplu, de către Departamentul Veteranilor, administrația și administrația de droguri din SUA, administrația și practica de administrare a medicamentelor din SUA). linii directoare)191 mai degrabă decât ca motor principal în politică. CEA poate fi folosit pentru a îmbunătăți eficiența, pentru a elucida și a informa aspecte specifice ale unei intervenții sau pacienți specifici vizați, pentru a stabili prețurile medicamentelor sau tehnologiilor, pentru a crea și evalua stimulente și pentru a testa constant ipotezele noastre intuitive, care pot fi incorecte (de exemplu, prevenirea nu este întotdeauna rentabilă și procedurile de înaltă tehnologie sunt adesea rentabile).

Referințe

Gibbons RJ, Smith S, Antman E: Colegiul American de Cardiologie/Orientări de practică clinică a Asociației Americane de Inimă: Partea I: De unde provin? Circulație. 2003;107:2979-86.

Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al: „Cele mai bune spitale din America” au rezultate mai bune pentru infarctul miocardic acut? N Engl J Med 1999;340:286-92.

Chen J, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM: Îngrijirea şi rezultatele pacienţilor vârstnici cu infarct miocardic acut de specialitatea medicului: Efectele comorbidităţii şi limitărilor funcţionale. Am J Med 2000;108:460-9.

Kizer JR, Cannon CP, McCabe CH şi colab., pentru anchetatorii TIMI: Tendinţe în utilizarea farmacoterapiilor pentru infarctul miocardic acut în rândul medicilor care proiectează şi/sau implementează studii randomizate comparativ cu medicii în practica clinică de rutină: experienţa MILIS-TIMI. Am Heart J 1999;137:79-92.

Williams SC, Schmaltz SP, Morton DJ, et al: Calitatea îngrijirii în spitalele din SUA, reflectată de măsurile standardizate, 2002-2004. N Engl J Med 2005;353:255-64.

Antman EM: Studii clinice în medicina cardiovasculară. Tiraj 2001;103:E101-4.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE şi colab.: Către o raportare completă şi precisă a studiilor de acurateţe a diagnosticului: Iniţiativa STARD. Ann Intern Med 2003;138:40-4.

Grimes DA, Schulz KF: Rafinarea diagnosticului clinic cu rapoarte de probabilitate. Lancet 2005;365:1500-5.

Rosner B. Fundamentele biostatisticii, ed. a 6-a. Pacific Grove, CA, Duxbury (Thompson Learning), 2005.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente, Centrul pentru Evaluare şi Cercetare a Medicamentului: Ghid pentru industrie: furnizarea de dovezi clinice ale eficacităţii medicamentelor şi produselor biologice umane. Accesat pe: 28 iulie 2005, http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinejf.pdf.

Investigatorii studiului pentru suprimarea aritmiei cardiace. Raport preliminar: Efectul encainidei şi flecainidei asupra mortalităţii într-un studiu randomizat de suprimare a aritmiei după infarctul miocardic. Anchetatorii CAST. N Engl J Med 1989;321:406-412.

Gibbons RJ, Smith SC, Jr., Antman EM: Colegiul American de Cardiologie/Orientări de practică clinică a Asociaţiei Americane de Inimă: Partea a II-a: Schimbări evolutive într-un proiect de îmbunătăţire continuă a calităţii. Tiraj 2003;107:3101-7.

Heiat A, Gross CP, Krumholz HM: Reprezentarea persoanelor în vârstă, a femeilor şi a minorităţilor în studiile clinice cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med 2002;162:1682-8.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL: Fundamentele studiilor clinice, ed. 3d. New York, Springer, 1998.

DeMets DL, Califf RM: Lecţii învăţate din studiile clinice cardiovasculare recente: Partea I. Circulaţie 2002;106: 746-51.

Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Inhibarea ciclooxigenazei şi riscul cardiovascular. Circulaţie. 2005;112:759-70.

Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM: Exprimarea îngrijorării a fost reafirmată. N Engl J Med 2006;354:1193.

De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA şi colab.: Este acest studiu clinic înregistrat pe deplin? O declaraţie a Comitetului Internaţional al Editorilor Revistelor Medicale. Ann Intern Med 2005;143:146-8.

Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, et al: Înregistrarea studiilor clinice: Transparenţa este cuvântul de ordine. Lancet 2006;367:1631-3.

Berkowitz SD, Frelinger AL, 3rd, Hillman RS: Progrese în testele de laborator la punctul de îngrijire pentru evaluarea funcţiei trombocitelor. Am Heart J 1998;136:S51-65.

Petitti D: Meta-analiză, analiza deciziei şi analiza cost-eficacităţii: metode pentru sinteza cantitativă în medicină, ed. a 2-a. New York, Oxford University Press, 2000.

Giugliano RP, Llevadot J, Wilcox RG şi colab.: Variaţia geografică a caracteristicilor pacientului şi spitalului, managementul şi rezultatele clinice în infarctul miocardic cu supradenivelare ST tratat cu fibrinoliză. Rezultate de la InTIME-II. Eur Heart J 2001;22:1702-15.

Ray WA, Stein CM: Reforma reglementării medicamentelor – dincolo de un comitet independent de siguranţă a medicamentelor. N Engl J Med 2006;354: 194-201.

Grimes DA, Schulz KF: În comparaţie cu ce? Găsirea controalelor pentru studiile caz-control. Lancet 2005;365:1429-33.

Altman DG, Bland JM: Alocarea tratamentului prin minimizare. BMJ 2005;330:843.

Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL: Probleme statistice, filozofice şi etice în monitorizarea datelor. În Comitetele de monitorizare a datelor în studiile clinice: o perspectivă practică. Chichester, Marea Britanie, Wiley; 2002, p. 119-152.

DeMets DL, Califf RM: Lecţii învăţate din recentele studii clinice cardiovasculare: Partea a II-a. Tiraj 2002;106:880-6.

Declaraţia de la Helsinki a Asociaţiei Medicale Mondiale: Principii etice pentru cercetarea medicală care implică subiecţi umani. JAMA 2000;284:3043-45.

DeMets DL, Fleming TR: statistician independent pentru comitetele de monitorizare a datelor. Stat Med 2004;23:1513-7.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Administraţia Alimentelor şi Medicamentelor, Centrul pentru Evaluare şi Cercetare Biologică. Ghid pentru sponsorii studiilor clinice: Cu privire la înfiinţarea şi funcţionarea comitetelor de monitorizare a

datelor din studiile clinice. Accesat la 28 iulie 2005, http://www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.pdf.

Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL: Comitete de monitorizare a datelor în studiile clinice: o perspectivă practică. Chichester, Marea Britanie, Wiley, 2002.

Grupul de studiu DAMOCLES. O carte propusă pentru comitetele de monitorizare a datelor din studiile clinice: ajutându-le să-şi facă treaba bine. Lancet 2005;365:711-22.

DeMets DL, Pocock SJ, Julian DG: Tendinţa negativă agonizantă în monitorizarea studiilor clinice. Lancet 1999;354:1983-8.

Antman EM, Morrow DA, McCabe CH şi colab.: Enoxaparină versus heparină nefracţionată ca terapie cu antitrombină la pacienţii care primesc fibrinoliză pentru infarct miocardic cu supradenivelare. Proiectarea şi justificarea studiului 25 privind enoxaparina şi reperfuzia trombolizei pentru tratamentul infarctului miocardic acut—Tromboliza în infarctul miocardic 25 (ExTRACT-TIMI 25). Am Heart J 2005;149:217-26.

White IR, Thompson SG: Ajustarea pentru măsurătorile iniţiale lipsă parţial în studiile randomizate. Stat Med 2005;24:993-1007.

McKee M, Britton A, Black N, et al: Metode în cercetarea serviciilor de sănătate. Interpretarea dovezilor: alegerea dintre studiile randomizate şi nerandomizate. BMJ 1999;319: 312-5.

Fox KA: O perspectivă internaţională asupra îngrijirii sindromului coronarian acut: Perspective din Registrul global al evenimentelor coronariene acute. Am Heart J 2004;148:S40-5.

Cole P, Beamer A, McGowan N şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa maleatului de perhexilină în angina refractară: un studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo al unui nou agent antianginos. Circulation 1990;81:1260-1270.

Packer M, Gheorghiade M, Young JB şi colab: Retragerea digoxinei de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Studiu RADIANCE. N Engl J Med 1993;329:1-7.

Smith T: Digoxina în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 1993;329: 51-53.

Grupul de Investigare Digitalis. Efectul digoxinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 1997;336:525-33.

Grupul de colaborare ISIS-4. Al patrulea studiu internaţional al supravieţuirii infarctului: protocol pentru un studiu amplu şi simplu al efectelor mononitratului oral, al captoprilului oral şi al magneziului intravenos. Am J Cardiol 1991;68:87D-100D.

Pater C: Studiile de echivalenţă şi non-inferioritate — sunt alternative viabile pentru înregistrarea noilor medicamente? (III). Curr Control Trials Cardiovasc Med 2004;5:8.

Gomberg-Maitland M, Frison L, Halperin JL: Studii clinice cu control activ pentru a stabili echivalenţa sau non-inferioritatea: Concepte metodologice şi statistice legate de calitate. Am Heart J 2003;146:398-403.

Temple R, Ellenberg SS: Studii controlate cu placebo şi studii cu control activ în evaluarea noilor tratamente. Partea 1: Probleme etice şi ştiinţifice. Ann Intern Med 2000;133:455-63.

Ellenberg SS, Temple R: Studii controlate cu placebo şi studii cu control activ în evaluarea noilor tratamente. Partea 2: Probleme practice şi cazuri specifice. Ann Intern Med 2000;133:464-70.

Ware JH, Antman EM: Încercări de echivalenţă. N Engl J Med 1997;337:1159-61.

Greene WL, Concato J, Feinstein AR: Pretenţii de echivalenţă în cercetarea medicală: sunt susţinute de dovezi? Ann Intern Med 2000;132:715-22.

Evaluarea siguranţei şi eficacităţii unui nou investigator trombolitic. Tenecteplaza cu un singur bolus comparativ cu alteplaza cu încărcare frontală în infarctul miocardic acut: Studiul randomizat dublu-orb ASSENT-2. Evaluarea siguranţei şi eficacităţii unui nou investigator trombolitic. Lancet 1999;354:716-22.

Snapinn SM: Studii de non-inferioritate. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2000;1:19-21.

Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS: Încercări şi necazuri ale non-inferiorităţii: experienţa ximelagatran. J Am Coll Cardiol 2005;46:1986-95.

51a. Kaul S, Diamond GA: Destul de bun: un primer pentru analiza şi interpretarea studiilor de non-inferioritate. Ann Intern Med 2006;145:62-69.

Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P: Calitatea raportării studiilor randomizate de non-inferioritate şi echivalenţă. JAMA 2006;295:1147-51.

Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG şi colab.: Raportarea studiilor randomizate de non-inferioritate şi echivalenţă: o extensie a declaraţiei CONSORT. JAMA 2006;295:1152-60.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ şi colab.: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 2003;349:1893-906.

Meinert CL: Studii clinice: design, conduită şi analiză. New York, Oxford University Press, 1986.

Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP şi colab: O comparaţie a heparinei cu greutate moleculară mică cu heparina nefracţionată pentru boala coronariană instabilă. Eficacitatea şi siguranţa enoxaparinei subcutanate în grupul de studiu al evenimentelor coronariene fără undă Q. N Engl J Med. 1997;337:447-52.

White H: anticoagularea specifică trombinei cu bivalirudină versus heparină la pacienţii care primesc terapie fibrinolitică pentru infarctul miocardic acut: studiul randomizat HERO-2. Lancet 2001;358:1855-63.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH şi colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2004;350:1495-504.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM şi colab: Adăugarea de clopidogrel la aspirina şi terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 2005;352:1179-89.

Schulz KF, Grimes DA: Calcule ale mărimii eşantionului în studii randomizate: obligatorii şi mistice. Lancet 2005;365:1348-53.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL: Studiul populaţiei.

În Fundamentals of Clinical Trials, ed. 3d. New York, Springer; 1998, pp. 30-40.

Thom EA, Klebanoff MA: Probleme în designul studiilor clinice: oprirea timpurie a unui studiu şi a unui studiu mare şi simplu. Am J Obstet Gynecol 2005;193:619-25.

Ware J, Muller J, Braunwald E: Indicele de inutilitate: O abordare a încheierii rentabile a studiilor clinice randomizate. Am J Med 1985;78:635-43.

Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets DL: Responsabilităţile Comitetului de monitorizare a datelor şi ilustraţii motivante.

În Comitetele de monitorizare a datelor în studiile clinice: o perspectivă practică. Chichester, Marea Britanie Wiley, 2002:19-43.

Pocock SJ: Când (nu) să se oprească un studiu clinic pentru beneficii. JAMA 2005;294:2228-30.

Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK şi colab.: Studiile randomizate s-au oprit devreme pentru beneficii: O revizuire sistematică. JAMA 2005;294:2203-9.

Schulz KF, Grimes DA: Multiplicitatea în studiile randomizate II: Subgrup şi analize intermediare. Lancet. 2005;365:1657-61.

Dmitrienko A, Wang MD: Abordarea predictivă bayesiană a monitorizării intermediare în studiile clinice. Stat Med 2005 [Epub înainte de tipărire].

Gardner M, Altman D: Statistici cu încredere. Intervale de încredere şi orientări statistice. Londra, BMJ, 1989.

Kassai B, Gueyffier F, Boissel JP şi colab.: Beneficiu absolut, număr necesar pentru a trata şi câştig în speranţa de viaţă: care indici de eficacitate pentru măsurarea beneficiului tratamentului? J Clin Epidemiol 2003;56:977-82.

Bucher H, Weinbacher M, Gyr K: Influența metodei de raportare a rezultatelor studiului asupra deciziei medicilor de a prescrie medicamente pentru scăderea concentrației de colesterol. BMJ 1994;309: 761-64.

Antman EM, DeMets DL, Loscalzo J: Inhibarea ciclooxigenazei și riscul cardiovascular. Tiraj 2005;112: 759-70.

Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC și colab.: Tratarea persoanelor 3: De la subgrupuri la indivizi: Principii generale și exemplu de endarterectomie carotidiană. Lancet 2005;365:256-65.

Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE: Analiza subgrupurilor și alte utilizări (greșite) ale datelor de bază în studiile clinice. Lancet 2000;355:1064-69.

Lagakos SW: Provocarea analizelor de subgrup - raportare fără distorsionare. N Engl J Med 2006;354:1667-9.

Moher D, Schulz KF, Altman DG: Declarația CONSORT: Recomandări revizuite pentru îmbunătățirea calității rapoartelor din studiile randomizate cu grupuri paralele. Ann Intern Med 2001;134:657-62.

Moher D, Schulz KF, Altman D: Declarația CONSORT: Recomandări revizuite pentru îmbunătățirea calității rapoartelor din studiile randomizate cu grupuri paralele. JAMA 2001;285: 1987-91.

Colaborarea cercetătorilor antitrombolitici: metaanaliza în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic și accidentului vascular cerebral la pacienții cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71-86.

Grupul de colaborare al studiilor de terapie fibrinolitică. Indicații pentru terapia fibrinolitică în cazul suspiciunii de infarct miocardic acut: Prezentare generală în colaborare a mortalității și a morbidității majore rezultate din toate studiile randomizate pe mai mult de 1000 de pacienți. Grupul de colaborare FTT. Lancet 1994;343:311-22.

Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, și colab.: Eficacitatea și complicațiile hemoragice în rândul pacienților randomizați la enoxaparină sau heparină nefracționată pentru terapia cu antitrombină în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: O prezentare sistematică. JAMA 2004;292:89-96.

Berlin JA, Colditz GA: Rolul meta-analizei în procesul de reglementare pentru alimente, medicamente și dispozitive. JAMA 1999;281:830-4.

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al: Meta-analiză a studiilor observaționale în epidemiologie: O propunere de raportare. Grupul de metaanaliză a studiilor observaționale în epidemiologie (MOOSE). JAMA 2000;283:2008-12.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al: Îmbunătăţirea calităţii rapoartelor meta-analizelor trialurilor controlate randomizate: declaraţia QUOROM. Lancet 1999;354:1896-900.

Davey Smith G, Egger M: Meta-analiză. Probleme nerezolvate şi evoluţii viitoare. BMJ 1998;316:221-5.

Dubben HH, Beck-Bornholdt HP: Revizuirea sistematică a biasului de publicare în studiile privind părtinirea publicării. BMJ 2005;331: 433-4.

Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RI, et al: Evaluarea empirică a efectului prejudecăţilor de publicare asupra meta-analizelor. BMJ 2000;320: 1574-7.

Detsky A, Naylor C, O'Rourke K, et al: Încorporarea variaţiilor în calitatea trialurilor individuale randomizate în meta-analiză. J Clin Epidemiol. 1992;45:255-65.

Antman EM, Ferguson JJ: Ar trebui extrapolată dovezile bazate pe dovezi ale eficacităţii, aşa cum sunt definite pentru un anumit agent terapeutic, pentru a cuprinde o clasă terapeutică de agenţi? Tiraj 2003;108:2604-7.

Braunwald E, Antman EM, Beasley J, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul Pacienţilor cu Managementul Unităţii). Tiraj 2002;106: 1893-1900.

Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K şi colab.: Heparină nefracţionată şi heparină cu greutate moleculară mică în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: o meta-analiză. Lancet 2000;355:1936-42.

Consiliul Naţional de Cercetare. Combinarea informaţiilor. Probleme statistice şi oportunităţi de cercetare. Washington, DC, National Academy Press; 1992.

Eddy DM, Hasselblad V, Shachter R: Meta-analiză prin metoda profilului de încredere. Sinteza statistică a dovezilor. Boston, Academic Press, 1992.

Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al: O comparaţie a rezultatelor meta-analizelor din studiile de control randomizate şi recomandările experţilor clinici. Tratamente pentru infarctul miocardic. JAMA 1992;268:240-8.

Berkey CS, Mosteller F, Lau J, Antman EM: Incertitudinea timpului de primă semnificaţie în metaanaliza cumulativă cu efecte aleatoare. Control Clin Trials 1996;17:357-71.

Pogue J, Yusuf S: Depăşirea limitărilor metaanalizei actuale a studiilor controlate randomizate. Lancet 1998;351: 47-52.

Berlin J, Longnecker M, Greenland S: Meta-analiză a datelor epidemiologice doză-răspuns. Epidemiologie 1993;4: 218-22.

Schmid CH, Lau J, McIntosh MW, Cappelleri JC: Un studiu empiric al efectului ratei de control ca predictor al eficacităţii tratamentului în meta-analiză a studiilor clinice. Stat Med 1998;17:1923-42.

Thompson SG, Higgins JP: Cum ar trebui să fie întreprinse şi interpretate analizele de metaregresie? Stat Med 2002;21:1559-73.

Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P şi colab.: Efectul chirurgiei de bypass a arterei coronare asupra supravieţuirii: o prezentare generală a rezultatelor pe 10 ani din studiile randomizate realizate de Colaborarea trialştilor de chirurgie de bypass coronarian. Lancet 1994;344:563-70.

Oxman A, Cook D, Guyatt G, pentru grupul de lucru pentru medicină bazată pe dovezi: ghiduri ale utilizatorilor pentru literatura medicală. VI. Cum să utilizaţi o prezentare generală. JAMA 1994;272:1367-75.

Irwig L, Tosteson A, Gatsonis C şi colab.: Ghid pentru metaanalize care evaluează testele de diagnostic. Ann Int Med 1994;120:667-76.

Giacomini MK, Cook DJ, pentru grupul de lucru pentru medicină bazată pe dovezi. Ghidurile de utilizare ale literaturii medicale. XXIII. Cercetare calitativă în domeniul sănătăţii. B. Care sunt rezultatele şi cum mă ajută ele să am grijă de pacienţii mei? JAMA 2000;284: 478-82.

McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB, pentru grupul de lucru pentru medicină bazată pe dovezi: ghiduri ale utilizatorilor pentru literatura medicală. XX. Integrarea probelor de cercetare cu îngrijirea pacientului individual. JAMA 2000;283:2829-36.

McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE: Revizuire sistematică şi meta-analiză a diferenţelor etnice în riscurile de reacţii adverse la medicamentele utilizate în medicina cardiovasculară. BMJ 2006;332: 1177-81.

Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, et al: Calitatea raportării în analizele publicate de cost-utilitate, 1976-1997. Ann Intern Med 2000;132:964-72.

Nixon J, Khan KS, Kleijnen J: Rezumarea evaluărilor economice în recenzii sistematice: O nouă abordare. BMJ 2001;322:1596-8.

Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Hogan A, et al: Analiza cost-eficacităţii în bolile de inimă, Partea I: Principii generale. Prog Cardiovasc Dis 1994;37:161-84.

Gold MR, Siegel JE, Russel L, Weinstein MC: Costeficienţă în sănătate şi medicină. New York, Oxford University Press, 1996.

van Alem AP, Dijkgraaf MG, Tijssen JG, Koster RW: Costurile sistemului de sănătate ale stopului cardiac în afara spitalului în raport cu timpul până la şoc. Tiraj 2004;110:1967-73.

Kamlet MS: Un cadru pentru analiza cost-utilitate a programelor guvernamentale de îngrijire a sănătăţii. Un raport către Oficiul pentru Prevenirea Bolilor şi Promovarea

Sănătăţii. Serviciu public. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA în cooperare cu Fundaţia pentru Cercetarea Serviciilor de Sănătate. Washington, DC, US GPO, 1992.

Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Hogan A şi colab.: Analiza cost-eficacităţii în bolile de inimă, Partea III: Ischemia, insuficienţa cardiacă congestivă şi aritmiile. Prog Cardiovasc Dis 1995;37:307-46.

Ridker PM, Torres J: Rezultatele raportate în studiile clinice cardiovasculare majore finanţate pentru organizaţii cu scop profit şi non-profit: 2000-2005. JAMA 2006;295:2270-74.

Bell CM, Urbach DR, Ray JG şi colab.: Prejudecăţi în studiile publicate de rentabilitate: revizuire sistematică. BMJ 2006;332:699-703.

Hlatky MA, Lipscomb J, Nelson C şi colab.: Utilizarea resurselor şi costul revascularizării coronariene iniţiale, angioplastia coronariană versus bypassul coronarian. Circulation 1990;82(suppl VI):IV-208-IV-13.

Detsky AS, Naglie IG: Ghidul unui clinician pentru analiza cost-eficacitate. Ann Intern Med 1990;113:147-54.

Mark DB: Economie medicală şi emitenţi de politici de sănătate pentru cardiologie intervenţională. În Topol EJ, ed. Manual de cardiologie intervenţională, ed. a II-a. Philadelphia: WB Saunders, 1994, pp 1323-1353.

Rice DP, Hodgson TA, Kopstein AN: Costurile economice ale bolii: O replicare şi actualizare. Health Care Financ Rev 1985;7:61-80.

Lieu TA, Gurley RJ, Lundstrom RJ, et al: Costeficienţa proiectată a angioplastiei primare pentru infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1997;30:1741-50.

Califf RM, Bartrug B, Rogers MC, et al: Dezvoltarea unui sistem raţional pentru a limita costurile unităţii de îngrijire cardiacă. În Califf RM, Mark DB, Wagner GS, eds: Acute Coronary Care, a 2-a ed.

St. Louis, Mosby, 1995, pp. 895-912.

Finkler SA: Distincţia dintre cost şi taxe. Ann Intern Med 1982;96:102-9.

Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B şi colab.: Ecocardiografie la pacienţii cu suspiciune de endocardită: O analiză cost-eficacitate. Am J Med 1999;107:198-208.

Kupersmith J, Hogan A, Guerrero P, et al: Evaluarea şi îmbunătăţirea eficienţei costurilor a defibrilatorului cardioverter implantabil. Am Heart J 1995;130:507-15.

Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, et al: Cost-eficacitatea tratamentului cu simvastatină pentru a scădea nivelul colesterolului la pacienţii cu boală coronariană. Grupul de studiu de supravieţuire a simvastatinului scandinav. N Engl J Med 1997;336:332-6.

Franzosi MG, Maggioni AP, Santoro E şi colab.: Analiza cost-eficacităţii utilizării precoce a lisinoprilului la pacienţii cu infarct miocardic acut. Rezultatele studiului GISSI-3. Pharmacoeconomics, 1998;13:337-46.

Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD şi colab.: Evaluarea economică a heparinei cu greutate moleculară mică (enoxaparină) versus heparină nefracţionată la pacienţii cu sindrom coronarian acut: Rezultatele studiului randomizat ESSENCE. Circulation 1998;97:1702-7.

Schulman KA, Kinosian B, Jacobson TA, et al: Reducerea nivelului ridicat de colesterol din sânge cu medicamente: cost-eficacitatea managementului farmacologic. JAMA 1990;264:3025-33.

Hartwell D, Colquitt J, Loveman E, et al: Eficacitatea clinică şi cost-eficacitatea angioplastiei imediate pentru infarctul miocardic acut: revizuire sistematică şi evaluare economică. Health Technol Assess 2005;9:1-99.

Midgette AS, Wong JB, Beshansky JR, et al: Cost-eficacitatea streptokinazei pentru infarctul miocardic acut: o meta-analiză combinată şi o analiză de decizie a efectelor locaţiei infarctului şi a probabilităţii de infarct. Med Decis Making 1994;14:108-17.

Aristides M, Gliksman M, Rajan N, Davey P: Eficacitatea şi rentabilitatea tratamentului în bolus unic cu abciximab (Reo Pro) în prevenirea restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată la pacienţii cu risc ridicat. Heart 1998;79:12-7.

Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM, et al: Costul şi implicaţiile asupra sănătăţii ale scăderii colesterolului. Tiraj 1992;85:1960-8.

Tsevat J, Duke D, Goldman L şi colab: Cost-eficacitatea terapiei cu captopril după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 1995;26:914-9.

Hay JW, Sterling KL: Eficacitatea costurilor tratării colesterolului HDL scăzut în prevenirea primară a bolii coronariene. Pharmacoeconomics 2005;23:133-41.

Cowper PA, Udayakumar K, Sketch MH, Jr., Peterson ED: Efectele economice ale terapiei prelungite cu clopidogrel după intervenţia coronariană percutanată. J Am Coll Cardiol 2005;45:369-76.

Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA şi colab.: Costurile medicale şi calitatea vieţii la 10 până la 12 ani după randomizarea la angioplastie sau intervenţia chirurgicală de bypass pentru boala coronariană multivasală. Tiraj 2004;110:1960-6.

Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, et al: cost-eficacitatea pe termen lung a clopidogrelului administrat timp de până la un an la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. J Am Coll Cardiol 2005;45:838-45.

Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK: Eficienţa costurilor a defibrilatoarelor cardioverter implantabile. N Engl J Med 2005;353:1471-80.

Weinstein MC, Stason WB: Cost-eficacitatea chirurgiei de bypass coronarian. Circulation 1982;66:56-66.

Torrance GW: Preferinţa socială pentru stările de sănătate: o evaluare empirică a trei tehnici de măsurare. Plan socioeconomic Sci 1976;10:129-136.

Citiţi JL, Quinn RJ, Berwick DM şi colab: Preferinţe pentru rezultatele de sănătate. Compararea metodelor de evaluare. Med Decis Making 1984;4:315-29.

Nord E: Metode de ajustare a calităţii anilor de viaţă. Soc Sci Med 1992;34:559-69.

Gage BF, Cardinalli AB, Albers GW, Owens DK: Costeficacitatea warfarinei şi a aspirinei pentru profilaxia accidentului vascular cerebral la pacienţii cu fibrilaţie atrială nonvalvulară. JAMA 1995;274:1839-45.

Patrick DL, Starks HE, Cain KC, et al: Măsurarea preferinţelor pentru stări de sănătate mai proaste decât moartea. Med Decis Making 1994;14:9-18.

Von Neumann J, Morgenstern O: Teoria jocurilor şi comportamentul economic. Princeton, NJ, Princeton University Press, 1944.

Camidge R, Walker A, Oliver JJ şi colab.: Prognostic fără tratament ca modificator în evaluările economice ale sănătăţii. BMJ. 2005;330:1382-4.

Mishan EJ: Analiza cost-beneficiu: o introducere a informaţiilor, ed. a 4-a, Londra, Unwin Hyman, 1988.

Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, et al: Medical Decision Making. Stoneham, Mass, Butterworth, 1988.

Weinstein MC, Fineberg HV, Elstein AS şi colab.: Decizii clinice şi resurse limitate în analiza deciziei clinice. Philadelphia: WB Saunders, 1980, pp. 228-65.

Beck JR, Pauker SG: Procesul Markov în prognosticul medical. Med Decis Making 1983;3:419-58.

Thomson R, Parkin D, Eccles M, et al: Analiza deciziei şi linii directoare pentru terapia anticoagulantă pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienţii cu fibrilaţie atrială. Lancet 2000;355:956-962.

Kassirer JP, Moskowitz AJ, Lau J, Pauker SG: Analiza deciziei: un raport de progres. Ann Intern Med 1987;106:275-91.

Goldman L, Garber AM, Grover SA, Hlatky MA: a 27-a Conferinţă Bethesda: Potrivirea intensităţii managementului factorilor de risc cu riscul evenimentelor de boală coronariană. Grupul operativ 6. Eficacitatea costurilor a evaluării şi gestionării factorilor de risc. J Am Coll Cardiol 1996;27:964-1097.

Kim C, Kwok YS, Saha S, Redberg RF: Diagnosticul suspectului de boală coronariană la femei: o analiză cost-eficacitate. Am Heart J 1999;137:1019-27.

Goldman L, Sia ST, Cook EF şi colab: Costurile şi eficacitatea terapiei de rutină cu antagonişti beta-adrenergici pe termen lung după infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1988;319: 152-7.

Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML şi colab: Costeficacitatea cardioversiei şi a terapiei antiaritmice în fibrilaţia atrială nonvalvulară. Ann Intern Med 1999;130: 625-36.

Kuntz KM, Tsevat J, Weinstein MC, Goldman L: Panelul de experţi vs. recomandări de analiză a deciziei pentru angiografia coronariană după externare după infarctul miocardic. JAMA 1999;282:2246-51.

Eisenberg JM: Economie clinică. Un ghid pentru analiza economică a practicilor clinice. JAMA 1989;262:2879-86.

Eckman MH, Levine HJ, Pauker SG: Probleme analitice de decizie şi cost-eficacitate privind profilaxia anticoagulantă în bolile de inimă. Piept 1992;102:538S-49S.

Gardiner J, Holmes-Rovner M, Goddeeris J, şi colab.: Covariate-ajustate cost-eficieness ratios. J Statistical Planning Inference 1999;75:291-304.

Zimetbaum PJ, Kim KY, Josephson ME şi colab.: Randamentul diagnosticului şi durata optimă a monitorizării evenimentelor în buclă continuă pentru diagnosticarea palpitaţiilor: o analiză cost-eficacitate. Ann Intern Med 1998;128:890-5.

Rinfret S, Cohen DJ, Lamas GA şi colab.: Eficienţa costurilor a stimularii cu două camere în comparaţie cu stimularea ventriculară pentru disfuncţia nodului sinusal. Tiraj 2005;111:165-72.

Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, et al: Cost-eficacitatea ritmului versus controlul ratei în fibrilaţia atrială. Ann Intern Med 2004;141:653-61.

Antman EM, Kuntz KM: Durata spitalizării după infarctul miocardic. N Engl J Med 2000;342:808-10.

Newby LK, Eisenstein EL, Califf RM şi colab: Cost-eficacitatea eliberării precoce după infarct miocardic acut necomplicat. N Engl J Med 2000;342:749-55.

Russell LB, Gold MR, Siegel JE, et al: Rolul analizei cost-eficacitate în sănătate şi medicină. Panel privind cost-eficacitatea în sănătate şi medicină. JAMA 1996;276:1172-7.

Ellis SG, Miller DP, Brown KJ şi colab.: Costul în spital al revascularizării coronariene percutanate: determinanţi critici şi implicaţii. Circulation 1995;92:741-7.

Weintraub WS, Mauldin PD, Becker E şi colab.: O comparaţie a costurilor şi a calităţii vieţii după angioplastia coronariană sau chirurgia coronariană pentru boala coronariană multivasală. Rezultatele studiului Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). Circulation 1995;92:2831-40.

Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM şi colab.: Analiza practicii angioplastiei coronariene în Statele Unite cu o bază de date privind cererile de asigurare. Circulation 1993;87:1489-97.

Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM: Studii clinice practice: Creşterea valorii cercetării clinice pentru luarea deciziilor în politica clinică şi de sănătate. JAMA 2003;290:1624-32.

Kassirer JP, Angell M: Politica revistei privind analizele de rentabilitate. N Engl J Med 1994;331:669-70.

Berger ML, Teutsch S: Analiza cost-eficacitate: de la ştiinţă la aplicare. Med Care 2005;43:49-53.

Bals M, Zarkin G: Aplicarea analizei cost-eficacitate la mai multe produse: un ghid practic. Am J Managed Care 2002;8:211-218.

Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, şi colab.: Recomandările grupului privind cost-eficienţa în sănătate şi medicină. JAMA 1996;276:1253-8.

Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR: Recomandări pentru raportarea analizelor cost-eficacitate. Panel privind cost-eficienţa în sănătate şi medicină. JAMA 1996;276: 1339-41.

Phillips KA, Chen JL: Impactul grupului din SUA asupra rentabilităţii în sănătate şi medicină. Am J Prev Med 2002;22:98-105.

Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al: Metodele curente ale grupului operativ al serviciilor preventive din SUA: o revizuire a procesului. Am J Prev Med 2001;20:21-35.

Helfand M: Încorporarea informaţiilor despre rentabilitate în procesul decizional bazat pe dovezi: modelul centrului de practică bazat pe dovezi (EPC). Med Care 2005;43:33-43.

Pignone M, Saha S, Hoerger T, et al: Provocări în revizuirile sistematice ale analizelor economice. Ann Intern Med 2005;142:1073-9.

Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, et al: Utilizarea analizei cost-eficacitate în luarea deciziilor privind alocarea resurselor de îngrijire a sănătăţii: Cum se aşteaptă să apară pragurile cost-eficacitate? Value Health 2004;7:518-28.

Lord J, Laking G, Fischer A: Alocarea resurselor de îngrijire a sănătăţii: este regula pragului suficient de bună? J Health Serv Res Policy 2004;9:237-45.

Commonwealth of Australia: document de bază privind utilizarea evaluării economice ca bază pentru includerea produselor farmaceutice în Schema de beneficii farmaceutice. Serviciul de publicaţii guvernamentale din Australia, 1993.

Biroul de coordonare canadian pentru evaluarea tehnologiei sănătăţii: Orientări pentru evaluarea economică a produselor farmaceutice: Canada, CCHOTA, 1994.

Dickson J, Hurst J, Jacobzone S: Studiu asupra activităţii de evaluare farmacoeconomică în unsprezece ţări. În Direcţia pentru Ocuparea Forţei de Muncă, Muncă şi Afaceri Sociale, Documente de lucru OCDE în domeniul sănătăţii nr. 4, Organizaţia pentru Cooperare şi Dezvoltare Economică; 2003.

Raftery J: Limitări metodologice ale analizei cost-eficacitate în îngrijirea sănătăţii: Implicaţii pentru luarea deciziilor şi furnizarea de servicii. J Eval Clin Pract 1999;5:361-6.

Russell LB: Parteneriatul metodologic al analizei eficienţei şi al analizei cost-eficacitate. Am J Prev Med 2001;20:10-2.

Sculpher M, Fenwick E, Claxton K: Evaluarea calităţii în modelele de rentabilitate analitică a deciziilor: un cadru sugerat şi un exemplu de aplicare. Pharmacoeconomics, 2000;17:461-77.

Jefferson T, Demicheli V, Vale L: Calitatea revizuirilor sistematice ale evaluărilor economice în îngrijirea sănătăţii. JAMA 2002;287: 2809-12.

Garber AM: Evaluarea costurilor şi a dovezilor ca criterii pentru politica de acoperire. Health Aff (Millwood) 2004;Suppl Web Exclusives:W4-284-96.

Teutsch SM, Berger ML, Weinstein MC: Eficacitate comparativă: Punerea întrebărilor potrivite, alegerea metodei potrivite. Health Aff (Millwood). 2005;24:128-32.

Ginsburg ME: Eficienţa costurilor: O să cumpere publicul sau se va refuza? Health Aff (Millwood). 2004; Suppl Web Exclusives: W4-297-9.

Luce BR: Ce va fi nevoie pentru ca analiza cost-eficacitate să fie acceptabilă în Statele Unite? Med Care 2005;43:44-8.

Aspinall SL, Good CB, Glassman PA, Valentino MA: Utilizarea în evoluţie a analizei cost-eficienţă în gestionarea formularelor în cadrul Departamentului Afacerilor Veteranilor. Med Care 2005;43:20-6.

Capitolul 2

Utilizarea medicamentelor cardiovasculare: principii farmacologice

Stanley Nattel

CUPRINS CAPITOLUL

Factori farmacocinetici 35

Biodisponibilitate orală (F) 35

Volumul de distribuţie 35

Legarea de proteine 36

Eliminare şi t1/2 37

Factori farmacodinamici

Doza 38

Interacţiuni medicamentoase 38 Farmacogenomică 38

Acest capitol discută principiile de bază care guvernează răspunsul la medicamentele cardioactive (vezi Anexa 1 pentru o listă cuprinzătoare a medicamentelor utilizate în medicina cardiovasculară). Factorii generali care determină răspunsul la un medicament sunt indicaţi în Figura 2-1A. Factorii care determină relaţia dintre doza medicamentului şi concentraţia medicamentului în plasmă sunt numiţi factori farmacocinetici. Factorii care determină relaţia dintre concentraţia plasmatică şi acţiunea medicamentului sunt numiţi factori farmacodinamici.

FACTORI FARMACOCINETICI

Figura 2-2 rezumă procesele care au loc în urma administrării oricărui medicament. Administrarea unui medicament produce concentraţii într-un compartiment central de sânge şi organe foarte perfuzate. Medicamentul poate fi administrat pe mai multe căi. Cel mai frecvent, medicamentele sunt administrate pe cale orală sau prin injecţie subcutanată,

intramusculară sau intravenoasă. Acestea din urmă sunt denumite în general căi parenterale, deoarece evită bariera gastrointestinală (GI) şi au ca rezultat livrarea completă sau aproape completă în circulaţie. Ocazional, pot fi utilizate şi alte căi, cum ar fi calea bucală, anală (supozitoare) sau sublinguală. Administrarea pe aceste căi alternative ocoleşte şi barierele gastrointestinale.

BIO DISPONIBILITATE ORALĂ (F)

Absorbţia medicamentelor prin sistemul GI poate limita disponibilitatea compusului activ după administrarea orală, fie din cauza penetrării slabe prin bariera GI a mucoasei (în special pentru compuşii hidrofili care nu sunt supuşi transportului GI activ), fie din cauza metabolismului rapid de prim pasaj în ficat. Ouabain, de exemplu, este o glicozidă digitală care este atât de insolubilă în grăsimi încât nu reuşeşte să traverseze membranele mucoase şi este inutilă prin administrare orală. Toţi compuşii care traversează mucoasa gastrointestinală trec prin ficat prin venele porte înainte de a ajunge în circulaţia sistemică. Prin urmare, medicamentele metabolizate rapid pot fi convertite atât de repede în metaboliţi inactivi (efect de primă trecere) încât nu reuşesc să atingă cantităţi semnificative clinic în sânge. Lidocaina, de exemplu, traversează bine mucoasa gastrointestinală, dar este metabolizată atât de rapid încât este inutilă ca antiaritmic oral.

Biodisponibilitatea se referă la fracţia sau procentul de compus activ care ajunge în circulaţia sistemică şi poate obţine efectele clinice dorite (deseori exprimate ca fracţiunea, F, a unei doze administrate care ajunge în circulaţia sistemică). Medicamentele cu biodisponibilitati mai mici de 10% ajung in general in circulatia sistemica in cantitati insuficiente pentru a fi eficiente la administrare orala. Medicamentele cu biodisponibilitate ridicată (>80%) sunt foarte bine absorbite şi nu sunt supuse unor răspunsuri variabile legate de absorbţia orală. Medicamentele cu biodisponibilitate limitată, dar acceptabilă pot fi asociate cu interacţiuni medicamentoase legate de disponibilitatea lor incompletă. De exemplu, digoxina are o biodisponibilitate limitată şi poate fi adsorbită de compuşi precum colestiramina, cauzând scăderea disponibilităţii GI şi un răspuns terapeutic redus. Este important să se facă distincţia între absorbţia gastrică şi biodisponibilitatea funcţională. De exemplu, lidocaina este foarte bine adsorbită după administrarea orală. Cu toate acestea, înainte de a putea ajunge în circulaţia sistemică, trebuie să treacă prin ficat, unde este rapid metabolizat în produse secundare care nu au eficacitate antiaritmică, dar au potenţial toxic. Prin urmare, lidocaina nu este utilă ca agent oral. Termenul de biodisponibilitate ar trebui într-adevăr să fie limitat la biodisponibilitatea compusului administrat sau a acelui compus şi a metaboliţilor săi activi.

În unele cazuri, biodisponibilitatea orală limitată este utilizată în avantajul terapeutic pentru a limita distribuţia unui medicament în tractul gastro-intestinal. Un exemplu este colestiramina, care acţionează prin legarea colesterolului în intestin, favorizând eliminarea acestuia şi scăzând colesterolul seric. Lipsa sa de absorbţie orală face ca colestiramina să nu aibă efecte sistemice adverse. Un alt exemplu este polistiren sulfonatul de sodiu (Kayexalate), care leagă potasiul în intestin şi promovează eliminarea acestuia fără nicio absorbţie sistemică.

VOLUMUL DE DISTRIBUȚIE

După livrarea în sânge, medicamentele sunt distribuite altor ţesuturi. După administrarea intravenoasă, multe medicamente sunt

A B

Figura 2-1 A, Relaţia dintre doza medicamentului şi efect. Relaţia concentraţie plasmatică-doză este determinată de factori farmacocinetici, în timp ce relaţia concentraţie plasmatică-efect este determinată de factori farmacodinamici. B, O schemă care arată procesele care mediază efectele unui medicament şi care determină relaţia dintre concentraţia plasmatică şi efectul medicamentului.

rapid prin redistribuirea tisulară, în general cu un timp de înjumătăţire (t1/2) în intervalul de la 5 la 10 minute. Această scădere foarte rapidă a concentraţiilor medicamentului nu trebuie confundată cu scăderea ulterioară mai lentă cauzată de biotransformarea în ficat în metaboliţi inactivi sau eliminarea prin excreţie renală. Unele medicamente (de exemplu, amiodarona) sunt asociate cu o a doua fază şi mai lentă de distribuţie către ţesuturile adipoase.

Volumul de distribuţie (Vd) indică volumul în care ar trebui distribuită încărcătura corporală de medicament pentru a da concentraţia plasmatică măsurată după distribuţia completă. Medicamentele cu un Vd mai mic de 0,2 L/kg greutate corporală (adică mai puţin de 14 L pentru un bărbat adult mediu) sunt în mare măsură limitate la spaţiul intravascular. Medicamentele cu un Vd mai mare de 10 L/kg greutate corporală au o distribuţie periferică extinsă, cel mai frecvent în ţesutul adipos. Un exemplu izbitor este amiodarona, cu un Vd de 66 L/kg. Afinitatea amiodaronei pentru lipide este atât de mare încât este necesară încărcarea prelungită pentru a satura capacitatea de stocare a ţesutului lipidic al organismului la concentraţii plasmatice terapeutice. Aceasta explică, cel puţin parţial, debutul foarte lent al acţiunii medicamentului după debutul dozării zilnice, necesitând utilizarea unor regimuri complexe de doze de încărcare pentru a obţine mai rapid efecte terapeutice. Distribuţia tisulară extinsă a amiodaronei contribuie, de asemenea, la eliminarea sa foarte lentă din organism (vezi mai târziu).

distribuit rapid către organele cu perfuzie ridicată (cum ar fi inima şi ficatul), dar distribuţia către organele mai puţin bine perfuzate (de exemplu, muşchiul scheletic) poate dura mai mult. Sângele şi organele foarte perfuzate sunt denumite compartimentul central. Imediat după distribuţie în compartimentul central, concentraţiile pot fi relativ mari şi scad

LEGAREA PROTEINELOR

Multe medicamente sunt legate în sânge de proteinele plasmatice, inclusiv albumina şi glicoproteina acidă a1. În general, medicamentul legat de proteine nu este disponibil pentru a difuza în spaţiul extracelular pentru a scălda ţesuturile ţintă şi, prin urmare, este inactiv. Atunci când se raportează studiile farmacologice ale acţiunilor medicamentului în sistemele in vitro cu concentraţiile terapeutice ale medicamentului, este important să ne amintim că

numai medicamentul care nu este legat de proteinele plasmatice este activ fiziologic. Prin urmare, concentraţiile in vitro ar trebui să fie corelate cu concentraţiile plasmatice libere ale medicamentului ([100% minus procentul legat de proteine] ori concentraţia terapeutică totală) mai degrabă decât cu concentraţia totală a medicamentului în plasmă în timpul administrării terapeutice. Medicamentele cu legare mare de proteine pot fi înlocuite de medicamente care se leagă de aceeaşi proteină şi au concentraţii plasmatice terapeutice mari, cum ar fi compuşii sulfa. Aceştia din urmă ating concentraţii suficient de mari pentru a produce aproape saturaţia capacităţii considerabile de legare a proteinelor plasmatice, înlocuind astfel potenţial alte medicamente legate înalt de aceleaşi proteine, crescând concentraţia lor liberă şi crescând activitatea lor. Un exemplu important este warfarina, care este foarte legată de proteine şi poate fi înlocuită de medicamente precum antibioticele sulfonamide, ceea ce poate creşte anticoagularea şi riscul de sângerare majoră.

ELIMINAREA SI T1/2

Majoritatea medicamentelor sunt eliminate prin ficat, rinichi sau o combinaţie a acestora. Boala organului care elimină medicamentul scade rata de eliminare a medicamentului pentru o anumită încărcătură corporală şi concentraţie plasmatică. Doza de întreţinere trebuie redusă în mod corespunzător sau încărcătura de medicament (şi concentraţia plasmatică) poate creşte până la punctul în care pot fi produse efecte potenţial toxice. Pentru unele medicamente, cum ar fi warfarina, sistemul de metabolizare a enzimelor hepatice este indicat deoarece anumite enzime pot fi inhibate sau pot avea activitatea lor indusă de anumite medicamente care interacţionează. Acest tip de interacţiune este de o importanţă deosebită pentru medicamente precum warfarina, care au un indice terapeutic scăzut şi un risc mare de interacţiuni adverse care implică inhibarea enzimatică (care poate precipita o diateză hemoragică potenţial periculoasă la pacienţii care iau warfarină) sau inducţie (care poate reduce efectele warfarinei la niveluri periculos de scăzute la pacienţii cu indicaţie cardiacă puternică).

T1/2 este timpul de înjumătăţire plasmatică sau timpul pentru ca concentraţiile plasmatice ale medicamentului să scadă cu 50%. T1/2 se poate referi la rata de redistribuire a ţesuturilor după administrarea intravenoasă (aşa-numita a-11/2) sau la rata de eliminare după distribuţia completă în organism (eliminarea sau Ş-t1/2). Timpul de înjumătăţire prin eliminare indică timpul până la care o jumătate din încărcătura corporală a unui medicament (sau concentraţia plasmatică corespunzătoare) scade cu 50%. Medicamentele cu un indice terapeutic îngust sunt adesea administrate la intervale mai mici decât t1/2 pentru a evita variaţiile concentraţiei plasmatice ale medicamentului mai mari de 50% (modificări de două ori).

T1/2 este util pentru a estima cursul în timp al modificărilor concentraţiei plasmatice. Indică timpul necesar pentru ca concentraţiile plasmatice să scadă cu 50% după întreruperea medicamentului. Astfel, dacă apar efecte toxice, va fi nevoie de un timp de înjumătăţire pentru ca 50% din medicament să fie eliminat şi trei timpi de înjumătăţire pentru ca 87,5% din medicament să dispară din organism. Aceste informaţii sunt utile pentru estimarea momentului în care se poate aştepta ca efectele adverse să dispară după

întreruperea medicamentului. Concentraţiile medicamentului la starea de echilibru necesită patru până la cinci timpi de înjumătăţire după începerea administrării sau după orice modificare a dozei. Aceste cunoştinţe pot ajuta la evitarea interpretării greşite a răspunsurilor înainte de a fi atins starea de echilibru şi, prin urmare, poate ajuta la evitarea ajustărilor eronate ale dozelor. Dacă organul de eliminare a medicamentului este bolnav, timpul de înjumătăţire creşte. În mod corespunzător, trec intervale mai lungi înainte de eliminarea medicamentului şi înainte de a atinge starea de echilibru după începerea medicamentului sau efectuarea unei ajustări a dozei. Aceste modificări trebuie luate în considerare în evaluarea timpului necesar pentru ca efectele adverse ale medicamentului să înceteze după întreruperea medicamentului şi în estimarea acţiunilor medicamentului la efectele presupuse la starea de echilibru.

Un ultim punct este că, în cazuri excepţionale, timpul de înjumătăţire prin eliminare este determinat nu de organul de eliminare, ci de depozitele extinse de ţesuturi. Amiodarona este un exemplu izbitor. Amiodarona atinge concentraţii tisulare extrem de ridicate şi este foarte legată de proteinele din sânge. Astfel, chiar dacă ficatul este destul de eficient în manipularea compusului, puţin din încărcătura corporală există ca medicament nelegat în sânge disponibil pentru biotransformarea metabolică. Aceasta explică timpul de înjumătăţire extrem de lung al medicamentului, de aproximativ 30 de zile, după întreruperea administrării orale pe termen lung.

FACTORI FARMACODINAMICI

Factorii farmacodinamici se referă la factorii care determină relaţia dintre concentraţia plasmatică a medicamentului şi efectul medicamentului. Figura 2-1B ilustrează determinanţii generali ai acţiunii medicamentului la nivel celular. Medicamentul din plasmă se echilibrează cu medicamentul din spaţiul extracelular, producând o concentraţie eficientă egală cu concentraţia de medicament în plasmă liberă. Moleculele de medicament interacţionează apoi cu receptorii, care pot fi intra- sau extracelulari, şi produc modificări în efectorii intracelulari printr-un sistem de cuplare. Funcţia celulară alterată va afecta funcţia organului, care, la rândul său, va modifica starea de sănătate a organismului. În unele cazuri (de exemplu, anumiţi blocanţi ai canalelor ionice), cuplarea la receptorii intracelulari poate să nu fie necesară. Modificările în oricare dintre părţile acestui sistem (de exemplu, numărul şi afinitatea receptorilor, activitatea sistemelor de cuplare, natura efectorilor intracelulari) pot modifica sensibilitatea medicamentului pe o bază farmacodinamică.

Luaţi în considerare, de exemplu, acţiunea digitală. Digitalis acţionează prin legarea şi inhibarea Na+, K+-ATPaza din membrană. Na+, K+-ATPaza pompează Na+ din celulă în schimbul K+ care este mutat în celulă, pentru a menţine gradientul ionic transmembranar fiziologic. Acţiunile hemodinamice pozitive ale digitalicei rezultă dintr-o tendinţă a Na+ intracelular de a creşte atunci când Na+, K+-ATPaza este inhibată. Acest Na+ este manipulat prin schimb cu Ca2+ extracelular (prin schimbătorul de Na+, Ca2+, NCX), ceea ce duce la o creştere a Ca2+ celular total care este gestionat prin absorbţia crescută în reticulul sarcoplasmatic (SR). Toxicitatea digitalică apare atunci când SR Ca2+ este atât de supraîncărcat încât are loc o revărsare diastolică spontană din depozitele SR Ca2+, ceea ce

duce la aritmii dependente de Ca2+. O varietate de factori pot modifica efectul digitalice pentru a promova toxicitatea. De exemplu, K+ se leagă de Na+, K+-ATPază şi reduce legarea digitalei printr-un mecanism alosteric. Dacă [K+] seric este redus, există mai puţin K+ legat de ATPază şi acţiunea digitalei este îmbunătăţită, ceea ce poate duce la toxicitate. Dacă [Ca2+] extracelular este crescut (creşterea pătrunderii Ca2+ în celule) sau dacă mişcarea Ca2+ în celulă este îmbunătăţită (de exemplu, de catecolamine, teofiline sau ischemie miocardică acută), rezervele de Ca2+ SR sunt crescute, crescând şansele de încărcare şi toxicitate excesivă a celulelor Ca2+ induse de digitalică. Dacă activitatea NCX este crescută (de exemplu, în insuficienţa cardiacă congestivă) sau Na+, activitatea K+-ATPazei este redusă, probabilitatea de toxicitate digitalică este crescută.

T1/2 farmacocinetic nu trebuie confundat cu t1/2 biologic, care poate fi similar sau destul de diferit pe baza consideraţiilor farmacodinamice. Pentru medicamentele antiaritmice, cu o relaţie strânsă concentraţie-răspuns, valorile farmacocinetice şi biologice ale t1/2 sunt similare. Pe de altă parte, pentru alţi compuşi, cum ar fi antagoniştii receptorilor Ş-adrenergici, aceştia pot fi destul de diferiţi. Un Ş-blocant obţine efecte prin blocarea receptorilor Ş-adrenergici. Legarea de adrenoceptori Ş este saturabilă, iar concentraţiile terapeutice scăzute ale blocanţilor Ş ating o saturaţie aproape completă. O creştere mare a dozei de blocant Ş nu produce efecte mai mari deoarece receptorii sunt deja saturati; cu toate acestea, prelungeşte foarte mult timpul necesar după o doză pentru eliminarea medicamentului pentru a obţine concentraţii subterapeutice la care legarea (şi blocarea) receptorului Ş scade substanţial. Acest principiu explică, cel puţin parţial, de ce multe medicamente pot fi administrate la intervale mult mai mari decât timpul lor de înjumătăţire farmacocinetică.

DOZA

În general, atunci când este necesar un efect susţinut, dozele de întreţinere trebuie să înlocuiască cantitatea de medicament eliminată din organism în timpul intervalului de dozare. Dacă se cunoaşte încărcarea corporală dorită la starea de echilibru (pentru un medicament administrat prin doza de încărcare intravenoasă, aceasta va fi pur şi simplu egală cu acea doză) şi procentul de medicament eliminat într-un interval de dozare, trebuie doar să înmulţiţi procentul eliminat cu încărcătura corporală pentru a estima cantitatea de medicament care trebuie administrată (presupunând 100% biodisponibilitate) pentru a menţine constantă sarcina corporală. Cel mai simplu caz este atunci când medicamentul este administrat la un interval egal cu timpul de înjumătăţire prin eliminare - atunci trebuie să se acorde jumătate din încărcătură la fiecare timp de înjumătăţire pentru a menţine o încărcare stabilă a corpului şi a concentraţiilor plasmatice.

Dozele de întreţinere trebuie reduse atunci când organul de eliminare a medicamentului este bolnav. În plus, rata de eliminare a medicamentelor din organism este legată de încărcătura corporală. Pentru o anumită concentraţie în plasmă, sarcina corporală este în general legată de masa corporală (de obicei masa corporală slabă). Astfel, dozele de întreţinere trebuie să fie mai mari pentru indivizii mai mari şi sunt necesare doze reduse pentru pacienţii foarte mici. Persoanele în vârstă au adesea mase corporale mai mici şi

funcţia renală scăzută, aşa că de obicei necesită doze de întreţinere mai mici, în special pentru medicamentele eliminate de rinichi. Ori de câte ori este posibil, dozele trebuie ajustate la efecte biologice semnificative legate de concentraţie, cum ar fi obiectivele terapeutice (de exemplu, raportul internaţional normalizat sau INR pentru warfarină) sau limitarea efectelor adverse legate de doză (de exemplu, hipotensiunea pentru inhibitorii enzimei de conversie în insuficienţă cardiacă).

INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Interacţiunile medicamentoase pot fi farmacocinetice (pe baza unei modificări a concentraţiei medicamentului liber) sau farmacodinamice (pe baza modificărilor sensibilităţii organului ţintă la o anumită concentraţie de medicament). Interacţiunile farmacocinetice modifică modul în care un medicament este absorbit, distribuit sau eliminat. Absorbţia GI redusă a unui medicament la administrarea concomitentă cu colestiramină este un exemplu de interacţiune farmacocinetică legată de modificarea absorbţiei. Eliminarea redusă a medicamentului din cauza inhibării enzimelor hepatice scade cerinţele de doză şi prelungeşte timpul de înjumătăţire al medicamentului pentru un medicament susceptibil, în timp ce inducerea unei enzime de eliminare a medicamentului are efecte opuse (nevoia de doză crescută şi timpii de înjumătăţire redus). Deplasarea unui medicament din locurile de legare a proteinelor este un exemplu de interacţiune legată de modificarea distribuţiei.

Interacţiunile farmacodinamice rezultă de obicei din medicamente cu acţiuni similare sau opuse. De exemplu, bradicardia intensificată observată atunci când blocantele Ş şi antagoniştii Ca2+ sunt administrate concomitent este o interacţiune farmacodinamică care poate produce efecte adverse din cauza efectelor excesive ale acţiunilor combinate ale celor două clase de medicamente. În schimb, eficacitatea redusă a bronhodilatatoarelor Ş2-agoniste la un pacient tratat cu un blocant Ş oral este un exemplu de interacţiune farmacodinamică din cauza acţiunilor medicamentoase opuse.

FARMACOGENOMIA

Farmacogenomica este studiul factorilor genetici care determină răspunsurile la medicamente. Asemenea factori pot acţiona fie la nivel farmacocinetic, fie la nivel farmacodinamic şi reprezintă un grad semnificativ de variaţie inter-individuală care poate duce la ineficacitatea sau toxicitatea unei doze de medicament altfel bine tolerate şi eficiente. Acesta este un domeniu în dezvoltare rapidă care promite să permită îmbunătăţiri mari în siguranţa şi eficacitatea terapiei medicamentoase, luând în considerare factorii genetici care afectează cerinţele de doză sau răspunsul la pacienţii individuali.

Este bine recunoscut că există variaţii interindividuale substanţiale în determinanţii farmacocinetici şi farmacodinamici care pot afecta foarte mult sensibilitatea şi răspunsul la medicament. Baza acestei variaţii este adesea necunoscută, iar factorii de mediu, cum ar fi inductorii şi inhibitorii enzimatici de metabolizare a medicamentelor, sunt adesea destul de importanţi. Cu toate acestea, pot exista determinanţi genetici foarte clari care sunt

identificabili şi ar permite terapii mai sigure şi mai eficiente. Acesta este un domeniu activ de investigaţie şi ar putea face obiectul unui capitol voluminos în sine. În contextul prezentului capitol, mă voi limita la simple exemple ilustrative.

Anticoagularea orală este puternic indicată pentru o varietate de afecţiuni cardiovasculare, cum ar fi tromboembolismul venos, fibrilaţia atrială (FA) şi valvulele cardiace protetice. Marja de siguranţă pentru anticoagularea orală este recunoscută a fi îngustă, eficacitatea necesitând rapoarte internaţionale normalizate (INR) de 2 la 3 pentru FA şi 2,5 la 3,5 pentru valvele cardiace mecanice, iar riscul de sângerare crescând progresiv la INR > 4. Warfarina şi alte medicamente antagoniste ale vitaminei K acţionează prin inhibarea vitaminei-K din generarea vitaminei K. 2-3). Sinteza vitaminei K scade, ducând la afectarea y-carboxilării dependente de vitamina K a resturilor de glutamil necesare pentru activarea unei varietăţi de proteine, inclusiv a mai multor factori cheie de coagulare.

Variabilitatea inter-individuală a răspunsului la warfarină este mare, ceea ce duce la un risc de ineficacitate în unele cazuri şi la complicaţii hemoragice în altele. Există determinanţi genetici importanţi ai sensibilităţii la warfarină care acţionează la niveluri farmacocinetice şi farmacodinamice (vezi Fig. 2-3). CYP2C9 este a

enzima citocromului P450 care biotransformă s-enantiomerul activ al warfarinei în metaboliţi inactivi. Polimorfismele cu un singur nucleotide (variante de populaţie în nucleotide individuale) afectează foarte mult activitatea CYP2C9 şi pot reduce activitatea enzimatică de 20 de ori - reducând substanţial cerinţele de doză de warfarină şi crescând sensibilitatea la medicament/riscul de sângerare. Mutaţiile genei (VKORC1) care codifică vitamina K epoxid reductază (enzima asupra căreia acţionează warfarina) pot provoca rezistenţă severă la warfarină şi pot creşte cerinţele de doză de ordinul de 10 ori. Polimorfismele cu un singur nucleotide din VKORC1 sunt o sursă semnificativă şi identificabilă de variaţie a cerinţelor de doză de vitamina K în populaţie.

Se speră că determinanţii genetici ai răspunsului la medicamente pot fi identificaţi pentru o mare varietate de afecţiuni şi medicamente - cu scopul final de a obţine profiluri farmacogenomice specifice pacientului, care să permită prescrierea individualizată sigură şi eficientă.

Lecturi sugerate

Anderson JR, Nawarskas JJ: Interacţiuni cardiovasculare medicament-medicament. Cardiol Clin 2001 May;19(2):215-34.

Cascorbi I, Paul M, Kroemer HK: Farmacogenomica insuficienţei cardiace - concentrează-te pe dispoziţia şi acţiunea medicamentelor. Cardiovasc Res 2004 Oct 1;64(1):32-9.

Hall AM, Wilkins MR: Warfarina: un istoric de caz în farmacogenetică. Heart 2005 May;91(5):563-4.

Mangoni AA, Jackson SH: Modificări legate de vârstă în farmacocinetică şi farmacodinamică: principii de bază şi aplicaţii practice. Br J Clin Pharmacol 2004 Jan;57(1):6-14.

Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al: Mutaţiile în VKORC1 cauzează rezistenţă la warfarină şi deficienţă de factor de coagulare multiplu de tip 2. Nature 2004 Feb 5;427(6974):537-41.

Schaefer BM, Caracciolo V, Frishman WH, Charney P: Gen, etnie şi genetică în bolile cardiovasculare: Partea 1: Principii de bază. Heart Dis 2003 Mar-Apr;5(2):129-43.

Schaefer BM, Caracciolo V, Frishman WH, Charney P: Gen, etnie şi gene în bolile cardiovasculare: Partea 2: Implicaţii pentru farmacoterapie. Heart Dis 2003 mai-iunie; 5(3):202-14.

Schelleman H, Stricker BH, De Boer A şi colab.: Interacţiuni medicament-gene între polimorfisme genetice şi terapia antihipertensivă. Drugs 2004;64(16):1801-16.

Capitolul 3

Terapii genetice şi

CUPRINS CAPITOLUL

Terapii genetice pentru bolile cardiovasculare: unde suntem şi unde mergem 40

Prezentare generală 40

Terapii genetice pentru protecţia miocardică 40

Terapii genetice pentru salvarea miocardică 42

Terapii genetice pentru protecţia vasculară 45 Terapie genetică clinică 49

Perspective şi direcţii de viitor 52

Terapia cu celule stem pentru tulburări cardiovasculare 56

Celule potenţiale donatoare 56

Moduri de livrare a celulelor 58

Aplicarea clinică a terapiei cu celule stem 59

Boala coronariană fără opţiune de revascularizare mecanică 61

Cardiomiopatie ischemică, insuficienţă cardiacă cronică 61

Viitorul previzibil al terapiei cu celule stem cardiovasculare 63

Terapii genetice pentru bolile cardiovasculare: unde suntem şi unde ne îndreptăm

Luis G. Melo, Christopher A. Ward şi Victor J. Dzau

PREZENTARE GENERALĂ

În ciuda progreselor terapeutice remarcabile din ultimii 30 de ani, bolile cardiovasculare (BCV) rămân cauza majoră de dizabilitate şi deces prematur în lumea occidentală.1,2 Conform datelor epidemiologice publicate de Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui, 20% din populaţia de 40 de ani este expusă riscului de a dezvolta insuficienţă cardiacă congestivă (CHF) şi populaţia cu vârsta de aproximativ 80% în vârstă de ICC. 65 vor muri în 8 ani de la diagnostic.2 Aceste statistici uluitoare au repercusiuni socioeconomice grave şi impun o presiune financiară enormă asupra sistemului de îngrijire a sănătăţii, solicitând noi abordări pentru tratarea BCV.

Dezvoltarea instrumentelor de manipulare genetică a sistemului cardiovascular poate oferi noi posibilităţi pentru tratamentul bolilor cardiovasculare.3-6 Transferul de gene poate fi utilizat ca strategie de câştig al funcţiei pentru a înlocui sau a creşte funcţia genelor defecte sau subcompensate care sunt implicate în progresia bolii (Fig. 3-1) (pentru revizuire vezi referinţa 6). Strategiile de tăcere a genelor au fost, de asemenea, utilizate cu succes pentru a inhiba genele care sunt implicate în patogeneza BCV (vezi Fig. 3-1).6-9 Unele dintre aceste strategii au progresat la testarea în faza incipientă a studiilor clinice, iar altele sunt în prezent în evaluare clinică avansată (pentru revizuire, vezi referinţele 6 şi 10). În ciuda acestor progrese foarte semnificative, traducerea cu succes a acestor noi terapii preclinice în practica clinică va necesita dezvoltarea de vectori şi instrumente de livrare sigure şi eficiente pentru manipularea genelor.

În acest capitol, folosim exemple selectate pentru a ilustra potenţialul terapeutic al acestor strategii noi în tratamentul bolilor cardiovasculare comune, cum ar fi boala coronariană, insuficienţa cardiacă, aritmiile şi bolile vasculare.

TERAPII GENE PENTRU PROTECŢIA MIOCARDILOR

Dezvoltarea de terapii genice pentru infarctul miocardic acut (IMA) nu este posibilă cu vectorii de livrare disponibili în prezent, deoarece timpul necesar pentru exprimarea transgenei depăşeşte fereastra de timp pentru intervenţia cu succes. Din acest motiv, transferul genic al genelor anticoagulante nu este fezabil ca tratament pentru IMA. Supraexprimarea genelor citoprotectoare, cum ar fi cele care codifică enzimele antioxidante11-18 şi proteinele de supravieţuire19,20, a apărut ca o strategie potenţială pentru protecţia miocardică împotriva leziunilor ischemice (Tabelul 3-1), iar inhibarea activării celulelor endoteliale poate aduce o anumită valoare ca antiinflamator şi de referinţă în tratamentul imunosupresor al transplantului cardiac în AMI1123. 24).

Terapie genetică pentru protecţie împotriva leziunilor induse de stresul oxidativ

Deoarece stresul oxidativ joacă un rol dominant în leziunile miocardice, supraexprimarea genelor antioxidante a fost propusă ca strategie de protecţie a miocardului împotriva leziunilor induse de specii reactive de oxigen11-15,17 (pentru revizuire a se vedea referinţa 6). Fezabilitatea transferului de gene a enzimei antioxidante în protecţia miocardică pe termen lung împotriva leziunilor de ischemie şi reperfuzie (I/R) a fost demonstrată folosind vectorul virusului adeno-asociat (AAV) pentru livrarea intramiocardică a hemoxigenazei-1 (HO-1), o enzimă care este implicată în catabolismul hemului. Supraexprimarea HO-1 cu câteva săptămâni înainte de

Figura 3-1 Strategii pentru manipularea genetică în sistemul cardiovascular. A, Transferul genelor implică livrarea de gene exogene (transgene) de către un vector capabil să exprime proteina terapeutică în celulele gazdă pentru a creşte activitatea genei (genelor) (câştig de funcţie) a căror funcţie endogenă poate fi deficitară şi poate provoca boală. B, Blocarea genelor implică inhibarea genelor implicate în patogeneza bolii. Trei strategii sunt utilizate în mod obişnuit pentru a inhiba activitatea genelor la nivel transcripţional sau translaţional. Deoxioligonucleotidele scurte monocatenar complementare mARN-ului genei ţintă (oligonucleotide antisens) sunt eliberate celulelor sau ţesutului ţintă prin transfecţie sau cu ajutorul unui vector. Deoxioligonucleotida antisens se leagă de transcriptul ARNm ţintă şi împiedică translatarea acestuia. A doua strategie foloseşte deoxioligonucleotide dublu catenar care conţin secvenţele de legare consens (oligonucleotide momeală) pentru factorii transcripţionali implicaţi în activarea genelor patogene. Transfecţia unui exces molar al oligonucleotidei capcană previne legarea şi transactivarea genelor reglate de factorul transcripţional ţintă. O strategie nouă foloseşte ARN-uri interferente mici (siRNA) pentru a doborî activitatea endogenă a genelor patogene. Mai rar, segmentele scurte de ARN cu activitate enzimatică (ribozime) sunt utilizate pentru a degrada transcriptele ARNm ţintă. infarctul miocardic acut a dus la o reducere cu aproximativ 80% a dimensiunii infarctului la şobolani (Fig. 3-2).11 Reducerea leziunilor miocardice la animalele tratate a fost însoţită de scăderea stresului oxidativ, a inflamaţiei şi a fibrozei interstiţiale, ducând la recuperarea funcţională post-infarct, normalizarea dimensiunilor supravieţuirii ventriculare lungi stângi şi creşterea dimensiunilor fig. 3-2).12,13 S-a obţinut o protecţie semnificativă împotriva leziunilor I/R, de asemenea, cu supraexprimarea altor sisteme majore de enzime antioxidante, cum ar fi ecSOD14 Cu/Zn SOD,15 catalaza,15,16 glutation peroxidaza17 şi

proteinele de şoc termic indus de stres. rezerve pentru protecţia miocardului aflat în pericol. S-a raportat o protecţie semnificativă a miocardului împotriva leziunilor I/R cu supraexprimarea genelor de supravieţuire, cum ar fi Bcl-2 şi Akt19,20, citokine imunosupresoare21-24 (pentru revizuire a se vedea referinţa 25), receptorii de adenozină A1 şi A326 şi factorul de creştere a hepatocitelor27-29.

Terapia genică pentru protecţia miocardică împotriva apoptozei şi inflamaţiei

Inhibarea genelor proinflamatorii ar putea fi o strategie potenţială pentru protecţia acută împotriva leziunilor I/R. Morishita şi colegii8 au arătat că pretratamentul cu o oligonucleotidă momeală capabilă să inhibe activitatea de transactivare a NF-kB a redus dimensiunea infarctului miocardic după ligatura arterei coronare la şobolani. Inhibarea expresiei moleculei de adeziune ar putea fi utilă în tratamentul ischemiei miocardice acute în timpul transplantului cardiac. De exemplu, sa demonstrat că tratamentul cu oligonucleotidă antisens îndreptată împotriva moleculei de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1) prelungeşte toleranţa alografei cardiace şi supravieţuirea pe termen lung dacă este administrat ex vivo înainte de transplantul în gazdă. supravieţuirea alografelor cardiace transplantate heterotopic21, în timp ce livrarea intraluminală ex vivo a oligonucleotidei capcane NF-kB23 sau E2F24 a atenuat arteriopatia alografei cardiace atât la şoareci, cât şi la primate non-umane. Aceste strategii genetice care vizează modularea răspunsurilor inflamatorii şi imune pot avea potenţial terapeutic în tratamentul infarctului miocardic şi în prevenirea respingerii acute şi cronice a transplantului (pentru revizuire a se vedea referinţa 25). În primul caz, inhibarea răspunsului inflamator în miocardul infarct poate preveni expansiunea infarctului şi poate atenua remodelarea camerei, conducând la un rezultat îmbunătăţit pe termen lung post-infarct. În cazul transplantului de organe, transducţia organelor donatoare înainte de transplant cu un vector capabil să confere expresie locală pe termen lung a genelor imunomodulatoare şi antiproliferative ar elimina necesitatea terapiei medicamentoase imunosupresoare şi ar elimina problemele asociate cu utilizarea acestuia.

În ciuda dovezilor preclinice convingătoare care demonstrează potenţialul terapeutic al supraexprimării genelor citoprotectoare în protecţia miocardică, adecvarea şi eficacitatea acestor terapii pentru pacienţii cu boală coronariană nu au fost evaluate. Rămân o serie de probleme cu privire la fezabilitate, metoda optimă de livrare şi timp

a administrării genelor terapeutice. Există îngrijorări cu privire la biodistribuţia potenţială şi contaminarea liniei celulare germinale de către vectori, în special în ceea ce priveşte utilizarea vectorilor cu capacitate de integrare genomică, cum ar fi AAV.30 Aceste probleme sunt în prezent investigate intens.

TERAPIILE GENE PENTRU SALVARE MIOCARDICA

Terapiile genice pentru salvarea miocardului ischemic şi deficiente pot fi atinse în anumite cazuri. Livrarea de

E Efectul transferului genei HO-1 asupra hemodinamicii ventriculare post-infarct prin ecocardiografie 2-D

S-a raportat că genele pro-angiogenice promovează neovascularizarea miocardului ischemic la mai multe modele animale şi la oameni cu boală coronariană27-29,31-42 (pentru revizuire a se vedea referinţele 6, 11, 31), iar manipularea genetică a proteinelor de reglare a calciului şi semnalizarea Ş-adrenergică s-a dovedit că îmbunătăţeşte funcţia contractilă a mea. utilizarea terapiei genice pentru a corecta bolile congenitale ale inimii şi vaselor este problematică deoarece genele implicate sunt reglementate de dezvoltare.45 Cu toate acestea, terapia genică poate avea potenţial în tratamentul unor forme de boli cardiace moştenite care rezultă din mutaţiile unei singure gene, cum ar fi aritmiile şi cardiomiopatiile moştenite.46-48.

Transferul de gene pentru inducerea angiogenezei terapeutice

Dovezi de neovascularizare sporită şi recuperare funcţională au fost demonstrate în mai multe modele animale de ischemie miocardică şi membrelor posterioare după livrarea factorilor de creştere proangiogenici (vezi Tabelul 3_1).27-29,32-35 În toate cazurile, perfuzia tisulară a fost îmbunătăţită în asociere cu dovezi histologice şi angiografice ale formării de noi vase. De exemplu, Mack şi colegii32 au arătat îmbunătăţiri ale perfuziei miocardice regionale şi ale funcţiei ventriculare stângi ca răspuns la stres după livrarea

VEGF121 într-un model de porc de ischemie miocardică cronică. Folosind un model similar, Giordano şi asociaţii33 au arătat o îmbunătăţire a fluxului sanguin şi o reducere a anomaliilor funcţionale induse de stres după injectarea intracoronară de FGF-5 uman încă de la 2 săptămâni după inducerea ischemiei, în asociere cu o creştere a raportului capilar-fibră. În mod similar, livrarea intramiocardică a factorului de creştere a hepatocitelor (HGF) a îmbunătăţit semnificativ fluxul sanguin miocardic post-infarct şi funcţia ventriculară stângă la câini,29 şoareci,29 şobolani28,49 şi la hamsterii sirieni cardiomiopati50 în asociere cu o neovascularizare îmbunătăţită.

În ciuda acestor constatări, există mai multe probleme restante legate de siguranţa şi sustenabilitatea angiogenezei terapeutice. Este de o importanţă capitală să se pună în aplicare măsuri de siguranţă pentru a preveni efectele secundare periculoase cu debut tardiv, cum ar fi neovascularizarea neoplasmelor oculte, retinopatia sau efectele vasculare periferice care pot duce la formarea de edem sau hipotensiune arterială. De exemplu, Lee şi colegii51 au raportat că supraexprimarea constitutivă a VEGF a dus la angioame intramurale urmate de insuficienţă cardiacă şi deces, în timp ce Celleti şi colegii au raportat că expresia VEGF accelerează progresia plăcii.52 O posibilă soluţie la aceste probleme este de a concepe vectori specifici ţesuturilor care încorporează fiziologic sensibili la elementele promotoare, cum ar fi reducerea expresiei în răspunsul transgenelor la schimbările tisulare, capabile să ajusteze mediul transgenic. oxigen şi inflamaţie.53,54 O altă abordare pentru realizarea angiogenezei terapeutice reglate foloseşte factori de transcripţie modificaţi capabili să activeze expresia genei angiogenice endogene ca răspuns la hipoxia tisulară.55 O nouă strategie raportată de Amano şi colegii56 foloseşte un vector viral care codifică modificări în secvenţele de splicing ale genelor VEGF alterogene exprimate în raportul normal al VEGF. Folosind această abordare, aceşti autori au arătat că administrarea unui adenovirus care codifică o modificare a secvenţelor de splicing pentru exonul 6A pentru a favoriza expresia VEGF189 în detrimentul VEGF121 a condus la mai puţin edem pulmonar şi la scăderea mortalităţii după administrarea intratraheală56 decât un vector care codifică cele trei izofize ale VEGF în raportul normal. În ceea ce priveşte sustenabilitatea terapeutică, va fi necesar să se stabilească dacă efectul terapeutic dorit pe termen lung poate fi atins cu o singură administrare a genei terapeutice sau dacă pot fi necesare tratamente multiple. Aceasta este o consideraţie importantă deoarece nevasele induse de factor angiogenic pot regresa după terminarea exprimării transgenei în absenţa unei aporturi adecvate de sânge.57,58 Este probabil ca strategia optimă pentru angiogeneza terapeutică să necesite supraexprimarea simultană a mai multor gene esenţiale pentru creşterea şi maturarea noilor vase. Mai multe studii sunt în curs de desfăşurare pentru a evalua beneficiul terapeutic al transferului de gene multiple în inducerea neovascularizării.

Terapia genică pentru salvarea funcţiei contractile

Salvarea funcţiei contractile în miocardul eşuat este o altă ţintă potenţială pentru terapia genică. Insuficienţa miocardului este caracterizată prin modificări în manipularea calciului, scăderea sensibilităţii miofilamentului, eliberarea excesivă de catecolamine şi reglarea şi desensibilizarea receptorilor adrenergici59 - ducând la scăderea contractilităţii. Căile de

semnalizare Ş-AR şi de reglare a calciului au fost folosite de câţiva ani ca ţinte pentru tratamentul insuficienţei cardiace.59 Studiile contemporane sugerează că manipularea genetică a acestor ţinte poate fi utilă în tratamentul insuficienţei cardiace. Livrarea intracoronară mediată de adenovirus a genei Ş2-AR a condus la îmbunătăţiri ale contractilităţii VS bazale şi stimulate de izoproterenol şi ale funcţiei hemodinamice la iepuri60 şi au salvat semnalizarea Ş-AR în miocitele ventriculare din inimile care suferă de insuficienţă44,61. funcţia ventriculară stângă îmbunătăţită şi dilataţia redusă a camerei la porcii cu insuficienţă cardiacă62, cel puţin parţial, prin restabilirea generării de cAMP stimulată de Ş-AR63.

Strategiile de terapie genică pentru normalizarea tranzitorilor miocardici de calciu citosol au arătat, de asemenea, rezultate promiţătoare în modelele experimentale de insuficienţă cardiacă (vezi Tabelul 3-1) (pentru revizuire, vezi referinţa 43). Livrarea intracoronară a genei SERCA2a de către adenovirus a restabilit funcţia sistolica şi diastolică concomitent cu o creştere a activităţii bazale a Ca2+-ATPazei într-un model de şobolan de insuficienţă cardiacă indusă de coarctaţie aortică. supraexprimarea SERCA2a restabileşte stoichiometria normală între fosfolamban şi Ca2+-ATPaza, prevenind astfel supraîncărcarea citosolică de calciu şi disfuncţia ventriculară stângă. Ulterior, Cittadini şi colegii66 au arătat că livrarea intracoronară a genei serin treonin kinazei Akt1 folosind adenovirus a îmbunătăţit contractilitatea la şobolani normali în asociere cu niveluri crescute de Ca2+ sistolic. Cu toate acestea, utilitatea terapeutică a Akt ca agent inotrop pentru inima în deficienţă rămâne nedeterminată deoarece această kinază induce hipertrofie cardiacă67, crescând astfel consumul de oxigen şi costul energetic pentru efectuarea activităţii cardiace.

Eficacitatea şi siguranţa pe termen lung a exprimării miocardice mediate de adenoviral a proteinelor adrenergice şi de reglare a calciului rămân de stabilit. Expresia susţinută a transgenei terapeutice poate fi esenţială pentru salvarea celor care suferă de eşec

inima. Consecinţele fiziologice ale supraexprimării cronice ale Ş-AR şi SERCA2a nu sunt cunoscute. Au fost ridicate îngrijorări că creşterea exprimării SERCA2a prin transferul de gene în inima în deficienţă poate impune solicitări suplimentare asupra consumului de energie miocardică din cauza unei stări inotrope crescute şi poate provoca evenimente electrofiziologice adverse, cum ar fi aritmiile (pentru revizuire a se vedea referinţa 68). Astfel de efecte adverse potenţiale ar putea accelera moartea celulelor miocardice şi ar putea precipita progresia insuficienţei cardiace. În mod similar, a fost raportată creşterea activităţii Akt la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată69, iar activarea cronică a Akt s-a dovedit că reduce semnificativ recuperarea funcţională după infarctul miocardic.70

Terapia genică pentru aritmiile cardiace

Aritmiile pot fi atât o cauză, cât şi o consecinţă a insuficienţei cardiace (pentru revizuire a se vedea referinţa 71). Abordările actuale pentru managementul aritmiilor folosind medicamente antiaritmice, dispozitive implantabile sau ablaţia cu radiofrecvenţă sunt limitate de eficacitatea slabă, costul ridicat şi riscurile potenţiale, indicând necesitatea unor abordări alternative pentru tratamentul acestor boli. Livrarea miocardică a genelor care

codifică proteine de canal defecte poate oferi o strategie pentru corectarea defectelor genetice asociate cu sindroamele LQT moştenite şi dobândite (vezi Tabelul 3-1), iar capacitatea de a schimba comportamentul electric al miocitelor prin transfer de gene a fost deja documentată de mai multe grupuri47,48,72-74. tahiaritmii în insuficienţa cardiacă. În această privinţă, Nuss şi asociaţii48 au arătat că transferul adenoviral al genei ale canalului K+ uman HERG la miocitele ventriculare de iepure adult menţinute în cultură primară a condus la potenţiale de acţiune prescurtate şi a redus drastic incidenţa postdepolarizărilor timpurii după un tren de potenţiale de acţiune. Acest lucru a fost asociat cu o durată crescută a perioadei refractare. Gena HERG codifică canalele K+ care mediază componenta mai rapidă a curentului de potasiu redresor întârziat (IKr), care este critic pentru repolarizarea miocardică. Rolul patofiziologic al mutaţiilor canalelor K+ în aritmiile LQT a fost stabilit în continuare prin transferul adenoviral al mutanţilor HERG şi KCNE1 (IKs) în miocardul cobaiului.73 Ambele gene mutante au crescut variabilitatea bătăi la bătăi şi incidenţa postdepolarizărilor timpurii. Mutaţii în ambele gene au fost găsite la pacienţii cu LQT.71 Aceste constatări sugerează că canalele K+ responsabile pentru IKr şi IK pot avea potenţiale ca ţinte pentru terapia genică pentru prevenirea aritmiilor cauzate de repolarizarea instabilă şi boala LQT ereditară. Alţii au demonstrat un beneficiu terapeutic în tratamentul aritmiei folosind transferul de gene al proteinelor G. De exemplu, Donahue şi asociaţii47 şi Bauer şi colegii72 au reuşit să reducă frecvenţa cardiacă în urma fibrilaţiei atriale la porci prin livrarea locală a genei Gai2 la nodul atrioventricular de către adenovirus, sugerând că această abordare poate avea aplicaţie în tratamentul aritmiei atriale. O abordare alternativă pentru insuficienţa cardiacă poate implica transferul simultan al genelor de creştere a contractilităţii, cum ar fi SERCA şi gene implicate în reglarea activităţii electrice a miocitelor, cum ar fi canalele K+. Sprijinul pentru această abordare a fost oferit de Ennis şi colegii săi, care au arătat că co-exprimarea SERCA1 şi a canalului de potasiu Kir2.1 reduce timpul de repolarizare fără a afecta contractilitatea inimii de cobai,74 sugerând că această strategie poate exercita efecte sinergice în corectarea contractilităţii scăzute şi a repolarizării întârziate, care este de obicei asociată cu scăderea canalului de potasiu în insuficienţa cardiacă.

Terapia genică pentru moştenire

Boli de inima

În principiu, boala miocardică neletală care rezultă din mutaţiile unei singure gene ar putea fi corectată prin livrarea exogenă a genei normale. Cu toate acestea, indisponibilitatea vectorilor capabili de expresie eficientă a genelor pe termen lung a fost un impediment major în proiectarea terapiilor de salvare pentru bolile de inimă moştenite. Datele preclinice susţin fezabilitatea terapiei genice pentru unele forme de cardiomiopatie moştenită (vezi Tabelul 3-1). Kawada şi colegii46 au arătat că livrarea intramiocardică a S-sarcoglicanului la hamsterii sirieni TO-2 în vârstă de 5 săptămâni folosind un vector AAV a salvat complet progresia cardiomiopatiei şi a crescut semnificativ speranţa de viaţă a animalelor tratate. Proiectarea terapiilor genice pentru bolile congenitale ale inimii şi vaselor este problematică deoarece genele implicate sunt reglementate de dezvoltare.45

Capacitatea de a interveni şi de a reprograma o genă defectuoasă în fereastra de timp crucială de dezvoltare necesită disponibilitatea unor instrumente de diagnosticare care să permită detectarea unor astfel de mutaţii înainte de debutul bolii sau a evenimentelor critice de dezvoltare şi accesul la un sistem eficient de livrare a genelor in utero. În prezent, costul prohibitiv al tehnologiilor de screening pentru boli congenitale restricţionează utilizarea acestora în cazurile cu un istoric familial puternic, lăsând astfel multe cazuri nediagnosticate.

TERAPII GENE PENTRU PROTECŢIE VASCULARĂ

Au fost dezvoltate mai multe strategii de terapie genică pentru a reduce tonusul vascular, nivelul colesterolului plasmatic şi proliferarea peretelui vaselor în modelele animale de boli vasculare (Tabelul 3-2). Supraexprimarea genelor vasodilatatoare75-78 sau inhibarea peptidelor vasoconstrictoare79-83 s-a dovedit a reduce tensiunea arterială la animalele hipertensive, iar inhibarea progresiei ciclului celular9,84-88 sau supraexprimarea genelor antiproliferative89-93 sau antioxidante94-97 au apărut ca o ţintă utilă şi pentru prevenirea grefei terapeutice a atherosiss. (vezi Tabelul 3-2). În plus, supraexprimarea genelor antitrombotice98-101 şi inhibarea moleculelor proinflamatorii şi de aderenţă celulară102 au arătat potenţialul terapeutic pentru tratamentul trombozei şi inflamaţiei peretelui vasului.

Tonul vascular

Reduceri pe termen lung ale tonusului vascular şi ale tensiunii arteriale au fost realizate la animalele hipertensive cu supraexprimare exogenă a genelor vasodilatatoare (vezi Tabelul 3-2).75-78 De exemplu, administrarea intravenoasă a unei plasmide care codifică NOS endotelial uman a condus la un efect hipotensiv susţinut la şobolanii SHR,75,76 şi eliberare sistemică a factorului adreno-adrenotric şi sistemic75,7677. Genele kallikrein78 cu un vector adenoviral activ constitutiv au scăzut tensiunea arterială şi atenuează leziunile renale şi miocardice la şobolanii Dahl sensibili la sare şi DOCA-sare hrăniţi cu sare. O altă strategie de terapie genică pentru hipertensiune arterială implică inhibarea căilor presoare folosind oligonucleotide antisens împotriva componentelor sistemului renină-angiotensină (RAS)79-82 sau a căii de semnalizare Ş-adrenergică.83 Folosind AAV pentru administrarea intravenoasă de ADNc antisens angiotensinogen, Tang şi colegii79 au arătat o scădere dependentă de doză a tensiunii arteriale la asocierea spontană a hipertensiunii arteriale şi a nivelului de şobolan (SHR) şi a asocierii la adulţi. Kimura şi colegii80 au raportat că apariţia hipertensiunii arteriale a fost întârziată cu până la 6 luni în SHR după o singură injecţie intracardiacă de ADNc antisens al angiotensinogenului la şobolani SHR nou-născuţi. Rezultate comparabile au fost raportate cu inhibarea antisens a enzimei de conversie a

angiotensinei81 sau a receptorului AT1.82 Reducerea susţinută a tensiunii arteriale a fost realizată şi prin inhibarea antisens a receptorului Ş1-adrenergic,83 sugerând că această strategie ar putea fi utilizată ca alternativă la blocarea Ş farmacologică.

Eficacitatea terapeutică a terapiei genice antihipertensive nu a fost evaluată la om, în ciuda simplităţii, siguranţei şi eficacităţii aparente. Entuziasmul pentru aceste abordări noi este moderat de eficacitatea clinică a medicamentelor antihipertensive actuale. Cu toate acestea, perspectiva realizării controlului pe termen lung al tensiunii arteriale la pacienţii hipertensivi prin terapia genică este o caracteristică atractivă care ar putea depăşi problema complianţei manifestată adesea de pacienţii cu medicamente antihipertensive.

Proliferarea Neointimei

Intervenţia coronariană percutanată (PCI) şi bypass-ul coronarian (CABG) sunt opţiunile actuale de tratament pentru pacienţii cu boală coronariană care necesită revascularizare. Cu toate acestea, rata de eşec a acestor proceduri

durerile datorate restenozei şi aterosclerozei rămâne relativ ridicată, în ciuda introducerii de noi stenturi cu eliberare de medicamente. Capacitatea de a inhiba proliferarea muşchiului neted medial folosind tehnici de terapie genetică oferă oportunitatea de a modifica genetic vasele şi grefele native pentru a le face rezistente la ateroscleroză şi hiperplazia neointimală (pentru revizuire, vezi referinţele 84,103).

Două strategii de terapie genică anti-restenoză au fost utilizate pentru a inhiba hiperplazia neointimală, folosind o mare varietate de ţinte terapeutice. Strategiile citostatice implică inhibarea proteinelor cheie care reglează progresia ciclului celular pentru a opri proliferarea celulelor neointimale (vezi Tabelul 3-2).85-88 Am folosit această strategie pentru a trata venele jugulare in vivo cu virusul hemaglutinant al Japoniei (HVJ)-complecşi de lipozomi care conţin oligonucleotide antisens împotriva regulatorilor ciclului celular şi antigenul nuclear proliferarea PCNA kina) iepuri aterosclerotici din Noua Zeelandă înainte de grefarea interpoziţională a arterei carotide.87 Terapia genică a condus la remodelarea adaptivă a grefei, inducând cu succes hipertrofia medială în timp ce inhibă hiperplazia neointimală, pentru a forma conducte care seamănă cu arterele normale.88 Analizele histologice şi funcţionale ulterioare ale grefei tratate au arătat o inhibare a grefei tratate. scăderea inflamaţiei şi îmbunătăţirea funcţiei endoteliale (Fig. 3-3).88 Ulterior, s-a raportat că tratamentul grefelor venoase înainte de implantare cu o deoxioligonucelotidă momeală purtând secvenţa de legare consens a E2F-1, un factor transcripţional implicat în progresia ciclului celular, a dus la o rezistenţă prelungită a grefei la hiperplasia neo şi prelungită după hiperplazia patimală. transplant.9 O variantă interesantă în terapia genică citostatică implică expresia ţintită a genei timidin kinazei. Gena face celulele transduse sensibile la medicamente antivirale, cum ar fi ganciclovir, astfel încât tratamentul cu medicamente eradica celulele vizate de vector. Această strategie, cunoscută în mod obişnuit sub numele de terapie genică sinucigaşă, a fost utilizată cu succes pentru a reduce proliferarea neointimei în arterele iliace ateromatoase de la iepuri.104

Livrarea de gene antiproliferative, cum ar fi cele care codifică sintaza de oxid nitric oferă o altă abordare pentru a obţine inhibarea hiperplaziei neointimale (vezi Tabelul 3-2). S-a demonstrat că toate cele trei izoforme de oxid nitric exercită efecte vasculo-protectoare şi antiproliferative după transferul de gene (pentru revizuire a se vedea referinţa 89). Transferul de gene endoteliale şi iNOS sunt la fel de eficiente în reducerea îngroşării neointimale în vasele lezate de balon. stresul oxidativ în faza incipientă a leziunii vasculare.

Ateroscleroza si tromboza

Ruptura plăcii şi tromboza şi ocluzia ulterioare sunt cauzele majore ale episoadelor coronariene acute care duc la infarct miocardic şi moarte subită cardiacă.105,106 Terapia genică care vizează reducerea nivelului de colesterol şi/sau creşterea rezistenţei la tromboză şi a rezistenţei la tracţiune în interiorul plăcii ar putea oferi posibilitatea de a preveni stabilizarea plăcii coronare pe termen lung şi de a preveni apariţia unui eveniment coronarian acut. 3-2).107 De exemplu, supraexprimarea apoproteinei ApoA-1 la şoareci prin administrarea intravenoasă a genei adenovirale creşte nivelurile serice de HDL,108 în timp ce blocarea infiltrării şi activării monocitelor în nivelul arterial.

Figura 3-3 (Vezi și Planșa colorată 3-3.) Inginerie genetică intraoperatorie a grefelor venoase rezistente la ateroscleroză prin selectiv

inhibarea genelor reglatoare ciclului celular cdc2 kinazei și a antigenului nuclear celular proliferant (PCNA) folosind deoxioligonucleotide antisens. AC, Grefele de venă jugulară de la iepuri hipercolesterolemici la 6 săptămâni după grefarea inter-poziţională carotidiană au arătat hiperplazie neointima semnificativă (A), infiltrarea celulelor de spumă în regiunile intime și subendoteliale (B) și expresie crescută a moleculei de adeziune (VCAM-1) (C). DF, Blocarea selectivă a cdc2 kinazei și PCNA la iepurii hipercolesterolemici duce la inhibarea depunerii neointimale (D), la reducerea semnificativă a acumulării de celule spumoase și la formarea plăcii (E) și la inhibarea expresiei moleculei de adeziune (VCAM-1) (F).

Vena n=8

Grefă
netratată
n=5

Grefă
tratată
invers
n=5

de arteră carotidă tratată
antisens
n=8
n=6

Vena Netratată n=8 grefă n=5

Grefă
tratată
invers
n=5

Grefă
tratată
antisens
n=6

Artera
carotidă
n=8

0,5 -|

0,4 -

0,3 -

x ra a>

a>

a>

0,2 -

0,1 -

—■— Jugulară

—Antisens —■ Netratat —A— Revers

Antisens + colesterol —Netratat + colesterol —▲— Revers + colesterol

03

-0,1 -| |—

10-7 10 6

„Eu...

10-5

„Eu

10 4

Acetilcolina (M)

Figura 3-3, continuare GH, Inhibarea cdc2 şi PCNA cu oligonucleotidele antisens a promovat remodelarea pozitivă a grefei venoase caracterizată prin hipertrofie crescută a mediei şi hiperplazie neointima redusă pentru a produce conducte complet arterializate. IJ, Tratamentul grefelor venoase cu deoxioligonucleotida antisens a dus la creşterea producţiei de oxid nitric (I) şi la îmbunătăţirea funcţiei endoteliale (J). (Date modificate de la Mann MJ, Gibbons GH, Kernoff RS, et al: Genetic engineering of vein grafts resistant to atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92[10]:4502-6 and Mann MJ, Gibbons GH, Tsao PS, et al. grefe de vene. J Clin Invest 1997;99[6]:1295-301.)

perete prin inhibarea monocitelor chemoattractant protein-1 (MCP-1) activarea receptorului sa demonstrat că întârzie debutul ateromului şi limitează progresia şi destabilizarea leziunilor aterosclerotice stabilite la şoarecii cu deficit de ApoE.102 O altă ţintă importantă pentru protecţia vasculară este eNOS (pentru revizuire vezi referinţa 89). NO derivat din endoteliu exercită o multitudine de acţiuni vasculoprotectoare, inclusiv vasorelaxarea, inhibarea proliferării şi migrării VSMC şi inhibarea activării şi aderării trombocitelor.109 Transferul genei NOS oferă un mecanism de creştere a bioactivităţii NO şi de îmbunătăţire a proprietăţilor antiaterogene ale peretelui vasului. De exemplu, transferul

de gene al eNOS reduce infiltrarea celulelor inflamatorii şi depunerea de lipide în arterele carotide ale iepurilor hrăniţi cu colesterol93. S-a demonstrat, de asemenea, că transferul genic al genelor citoprotectoare cum ar fi HO-1 şi SOD exercită efecte vasculo-protectoare. Livrarea mediată de adenovirus de HO-1 a atenuat dezvoltarea leziunilor aortice la şoarecii ApoEdeficient, în paralel cu o scădere a depunerilor de fier95, iar eliberarea genei de mangan superoxid dismutază a îmbunătăţit funcţia vasculară în arterele carotide pre-aterosclerotice de la iepuri hipercolesterolemici.96

Terapia genică hipolipemiantă poate fi utilă în tratamentul tulburărilor moştenite ale metabolismului lipidic, cum ar fi hipercolesterolemia homozigotică familială (FHH) şi deficienţa apoE din cauza refractarităţii lor la tratamentul medical. Pentru aceşti pacienţi, terapia genică poate oferi speranţă pentru o vindecare din cauza naturii monogenice a acestor boli. Utilizarea terapiei genice hipolipemiante la pacienţii cu FHH a fost, până în prezent, evaluată doar într-un mic studiu clinic de fezabilitate de fază I.110 Trei din cinci pacienţi trataţi cu un vector retroviral care exprimă receptorul LDL de tip sălbatic au prezentat o reducere de 6% până la 23% a nivelurilor plasmatice de LDL, dar durata exprimării retrovirale a fost posibilă scurtă. Dezvoltarea de terapii eficiente clinic pentru deficienţa FHH şi apoE va depinde de disponibilitatea vectorilor capabili să furnizeze o expresie stabilă, pe termen lung, a genei terapeutice. Acest lucru va necesita un vector capabil de integrare cromozomială fără a declanşa mutageneza inserţională. Mai mult, nevoia de exprimare a genelor terapeutice pe termen lung va necesita expresia reglată specific ţesuturilor a transgenei pentru a preveni efectele potenţiale citotoxice ale expresiei transgenei. O strategie potenţială este de a utiliza un vector AAV reglat fiziologic pentru expresia specifică a ApoE sau a ficatului pentru muşchiul scheletic sau a receptorului LDL (pentru revizuirea sistemelor de vectori reglabile vezi referinţa 111).

TERAPIA GENICA CLINICA

În ciuda dovezilor preclinice convingătoare despre fezabilitatea şi eficacitatea terapiei genice în tratamentul bolilor cardiovasculare, au fost efectuate doar câteva studii la scară mică.112 Din cele 918 studii care au fost finalizate sau în curs de desfăşurare la nivel mondial, doar 8,3% sunt în boli cardiovasculare. Majoritatea acestor studii au evaluat eficacitatea terapeutică a transferului de gene angiogenice în tratamentul ischemiei coronariene şi periferice (Tabelul 3-3)36-38, 41 113-128 (pentru revizuire a se vedea referinţele 112, 129). Deşi studiile susţin în general fezabilitatea şi siguranţa transferului de gene angiogene, constatările clinice au fost neconcludente în ceea ce priveşte eficacitatea terapiei genice pentru angiogeneză. Într-un studiu de fază I pe cinci pacienţi de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 53 şi 71 de ani cu CAD care nu au răspuns la terapia convenţională anti-angină, livrarea intramiocardică a plasmidei goale care codifică VEGF165 în ischemic

Tabel 3-3 Studii clinice care utilizează terapia genică sau proteică pentru angiogeneza terapeutică în ischemia miocardică şi periferică

Vector şi

2003; 107:2635

Tabel 3-3 Studii clinice care utilizează terapia genică sau proteică pentru angiogeneza terapeutică în ischemia miocardică şi periferică—continuare

CAD, boala coronariană; ETT, timp de toleranţă la efort; LAD, artera coronară descendentă anterioară stângă; NTG, nitroglicerină; PTA, angioplastie transluminală percutanată

miocardul a condus la reducerea simptomelor anginoase şi ameliorarea, deşi modestă, a funcţiei ventriculare stângi concomitent cu ischemie redusă.38 Vale şi colegii39 au raportat reduceri semnificative ale atacurilor anginoase săptămânale şi reducerea consumului de nitroglicerină la şase pacienţi cu ischemie miocardică cronică, timp de până la 1 an după livrarea F-2CV-EG-F-CV-EG. asistat de cartografierea electromecanică NOGA a ventriculului stâng. Scanarea SPECT-sestamibi a acestor pacienţi a arătat o perfuzie miocardică îmbunătăţită timp de până la 90 de zile la pacienţii trataţi cu gena. Ulterior, aceşti autori au finalizat un studiu de fază 1/2 controlat cu placebo, dublu-orb, cu creşterea dozei, folosind aceeaşi administrare de VEGF-2 pe cateter asistată de NOGA la 19 pacienţi fără opţiune (vârsta medie, 61 de ani) cu angină pectorală de clasă III sau IV de la Canadian Cardiovascular Society40. zona ischemică şi toleranţă crescută la efort la pacienţii trataţi cu gena VEGF-2, în timp ce nu s-a observat nicio îmbunătăţire la pacienţii de control placebo.40 Rezultate similare au fost raportate pentru studiul EUROINJECT-ONE.113 În acest studiu de fază II randomizat, dublu-orb, 80 de pacienţi fără opţiune au fost trataţi prin injectarea intramiocardică a unui plasmid V-EGF65A165 uman (EGF65A16) (n = 40) sau plasmida placebo (n = 40) folosind sistemul de cartografiere NOGA pentru a livra plasmida în zona care prezintă defecte de perfuzie induse de stres. La trei luni după livrarea plasmidei, nu s-a observat nicio îmbunătăţire a defectelor de perfuzie induse de stres la pacienţii trataţi cu VEGF-A165, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo.

Un alt studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb de fază II, studiul Kuopio Angiogenesis (KAT), a evaluat siguranţa şi fezabilitatea administrării intramiocardice pe cateter a lipozomilor Ad-hVEGF165 sau hVEGF165 la pacienţii (vârsta medie 58 ± 6 ani) cu angioplastie coronariană percutată II şi III CCS. (PCA) şi stentarea.115 Urmărirea la 6 luni nu a arătat diferenţe semnificative în rata restenozei între cele două grupuri de pacienţi cu hVEGF 165 şi martorii placebo. Cu toate acestea, perfuzia miocardică a fost uşor (6%), dar a

crescut semnificativ la pacienţii trataţi cu Ad-hVEGF165115 în comparaţie cu valorile pre-tratament, sugerând că livrarea intracoronară a citokinelor angiogenice la momentul PCA poate fi o strategie terapeutică adjuvantă utilă pentru a îmbunătăţi perfuzia coronariană la pacienţii cu boală coronariană revascularizată. Interesant este că, în ciuda scăderii scorului defectului de perfuzie, nu s-a observat nicio îmbunătăţire semnificativă a timpului de efort şi a produsului de presiune al ratei la pacienţii trataţi cu Ad-hVEGF165.

Transferul de gene al altor citokine angiogenice, cum ar fi factorul de creştere a fibroblastelor (FGF), a fost de asemenea evaluat pentru tratamentul bolii cardiace ischemice. Angiogenic GENe Therapy (AGENT), un studiu de fază I/II dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, a examinat efectul eliberării intracoronare mediate de adenovirus de FGF-4 la 79 de pacienţi (vârsta medie, 65 de ani) cu angină pectorală stabilă de clasa II şi III CCS.116. ecocardiograme de stres la 4 şi 12 săptămâni după transferul de gene la pacienţii trataţi cu terapie genică FGF-4, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, în asociere cu dovezi angiografice de neovascularizare.116 Cu toate acestea, studiul nu a fost suficient de puternic pentru a detecta diferenţe semnificative statistic între grupul tratat şi placebo în timpul perioadei de oboseală12, iar timpul de oboseală nu a fost raportat pentru aceste săptămâni de oboseală. pacientii. Cu toate acestea, studiul a arătat că terapia a fost sigură şi bine tolerată. Ulterior, rezultatele studiului AGENT 2 au fost raportate de acelaşi grup.117 Studiul a evaluat efectul transferului intracoronar de genă AdFGF-4 sau placebo asupra perfuziei miocardice la 52 de pacienţi (vârsta medie, 58 ani) cu angină stabilă la 8 săptămâni după transferul genei. Folosind dimensiunea defectului de perfuzie reversibilă legată de stres (RPDS) ca obiectiv primar, rezultatele acestui studiu au arătat o scădere a RPDS şi o perfuzie îmbunătăţită în grupul tratat cu AdFGF-4 (n = 35) în comparaţie cu grupul placebo (n = 17), dar diferenţa nu a atins semnificaţia statistică, probabil din cauza efectului de confuzie al grupului placebo. În plus, nu s-au găsit diferenţe semnificative între cele două grupuri în ceea ce priveşte parametrii anginei (clasa de angină a Societăţii Canadei Cardiovasculare); cu toate acestea, un număr mai mare de pacienţi din grupul tratat cu AdFGF-4 au raportat rezolvarea completă a simptomelor anginoase şi nicio utilizare a nitroglicerinei.117 Ulterior, au fost efectuate studiile AGENT 3 şi 4. Studiul AGENT 3 a finalizat înscrierea şi urmărirea a câteva sute de pacienţi, dar nu s-au găsit diferenţe între pacienţii trataţi cu AdFGF-4 şi placebo la toate obiectivele primare şi secundare. Studiul AGENT 4 a fost ulterior anulat la publicarea rezultatelor AGENT 3 (nepublicat, pentru discuţii despre studiile AGENT, vă rugăm să consultaţi prelegerea lui Patrick Serruys la cea de-a 69-a sesiune ştiinţifică a Societăţii Japoneze de Circulaţie).

De asemenea, au fost întreprinse unele studii pentru a evalua efectul inhibării ciclului celular asupra proliferării neointimei şi eşecului grefei venoase. Un studiu de fază I prospectiv, randomizat, dublu-orb, a tratamentului cu grefă de venă safenă umană cu momeală E2F (Project In Ex-Vivo Vein Graft Engineering Via Transfection, PREVENT-1) a fost efectuat la pacienţi cu risc ridicat care suferă de boală ocluzivă arterială periferică. că tratamentul cu momeala E2F era sigur şi fezabil. Deşi rezultatele au fost preliminare, studiul a oferit dovezi că terapia genică citostatică este fezabilă pentru aplicare clinică. Ulterior, PREVENT II a confirmat în mare măsură concluzia studiului PREVENT I. PREVENT II a fost

un studiu de fază II randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, conceput pentru a evalua efectul tratamentului cu momeală E2F asupra eşecului CABG la 202 pacienţi (o jumătate a fost tratat cu momeală E2F) supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass pentru cel puţin două vase.119 Rezultatele intermediare au confirmat fezabilitatea şi siguranţa decoyF-1. Analiza obiectivelor secundare folosind angiografia coronariană cantitativă şi ecografia intravasculară tridimensională a demonstrat o permeabilitate crescută şi remodelarea adaptivă a vaselor caracterizată prin reducerea dimensiunii şi volumului neointimului la grupul tratat la 1 an după tratament, ceea ce duce la o reducere cu 40% a stenozei critice. Rezultatele studiului PREVENT IV au fost publicate.120 Acest studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a evaluat eficacitatea terapeutică a tratamentului ex vivo al grefelor venoase autologe cu momeală E2F (Edifoligide) la 3014 pacienţi din 107 locaţii supuse CABG. Obiectivul primar evaluat a fost insuficienţa grefei venoase, definită ca deces sau

>75% stenoză în grefele venoase tratate la 12 până la 18 luni de urmărire angiografică. Rezultatele au arătat că Edifoligide nu a fost mai eficient decât placebo în prevenirea eşecului grefei la 12 până la 18 luni după intervenţia chirurgicală CABG,120 iar autorii au concluzionat că va fi necesară o perioadă mai lungă de urmărire pentru a determina dacă tratamentul cu momeala E2F a întârziat efecte benefice pentru a îmbunătăţi durabilitatea intervenţiei chirurgicale CABG.

Un număr de studii clinice de fază incipientă de terapie genică angiogenă au fost, de asemenea, efectuate la pacienţi care suferă de boală arterială periferică. indicele, ameliorarea gangrenei ischemice şi dispariţia durerii ischemice de repaus. Cu toate acestea, 34% dintre pacienţii trataţi au prezentat, de asemenea, edem la nivelul extremităţilor inferioare, probabil din cauza efectelor VEGF în creşterea permeabilităţii vasculare.121 Ulterior, Makinen şi colegii122 au raportat rezultatele unui studiu de fază II randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, în care 35 de pacienţi cu eliberare cronică a membrelor inferioare au fost trataţi cu addermie155V-EG. (n = 18) sau hVEGF165-lipozom (n = 17) la momentul angioplastiei transluminale percutanate. La trei luni după livrarea genei, angiografia digitală cu scădere a evidenţiat o vascularitate crescută distal de locul de livrare a genei în ambele grupuri tratate, comparativ cu grupul de control (n = 19) care a primit lactat Ringer. Cu toate acestea, indicele gleznei-brahial nu a diferit între grupuri.122 Într-un alt studiu multicentric de fază II de determinare a dozei (RAVE, Regional Angiogenesis with Vascular Growth Factor), autorii au tratat 105 pacienţi (n = 35-36 de pacienţi per grup) cu claudicaţie intermitentă severă prin injectare intramusculară a Ad-VEGF la locurile inferioare ale piciorului12. revascularizare şi apoi a evaluat modificarea timpului de mers de vârf la 12 săptămâni ca obiectiv primar.123-126 Rezultatele studiului RAVE au fost negative şi nu au generat diferenţe semnificative între pacienţii trataţi cu Ad-VEGF121 şi pacienţii de control în timpul de vârf de mers, indicele glezne-brahial, claudicaţia, astfel încât timpul de eşec al naşterii măsoară local,12 doza de Ad-VEGF121 poate fi utilă în tratamentul pacienţilor cu boală arterială periferică unilaterală. Ulterior, Morishita şi asociaţii127 au raportat rezultatele unui mic studiu de siguranţă şi fezabilitate folosind injectarea intramusculară a plasmidei factorului de creştere a hepatocitelor (HGF) la şase

pacienţi cu ischemie critică a membrelor. Nu au fost raportate efecte adverse în asociere cu terapia genică şi nu a fost observat edem periferic. Autorii au raportat că diametrul a 8 din 11 ulcere ischemice la 4 pacienţi a fost redus cu >25%. Aceste rezultate, deşi preliminare, sugerează că transferul genei HGF poate avea potenţial terapeutic în tratamentul bolii arterelor periferice şi justifică studii mai mari, controlate.

Capacitatea de a induce neovascularizare terapeutică prin transfer de gene a fost, până acum, dezamăgitoare. Succesul terapiei genetice clinice va fi determinat în cele din urmă de capacitatea de a rezolva problemele restante privind siguranţa şi eficacitatea. Sunt justificate studii multicentrice mai mari şi controlate mai adecvat. În selecţia pacienţilor trebuie aplicate criterii stricte. De exemplu, candidaţii pentru angiogeneză terapeutică au adesea un răspuns angiogenic afectat din cauza disfuncţiei endoteliale subiacente.58 În plus, obiectivele obiective pentru evaluarea eficacităţii trebuie să fie standardizate şi implementate, precum şi măsuri pentru a evalua şi depăşi potenţialele complicaţii pe termen scurt şi lung, cum ar fi edemul, hipotensiunea arterială şi neovascularizarea neoplasme. Problemele legate de permeabilitatea terapeutică şi sustenabilitatea nevaselor nu au fost abordate în mod adecvat. Strategia ideală de terapie genică pentru angiogeneza terapeutică va necesita probabil exprimarea simultană a mai multor gene implicate în diferitele etape ale dezvoltării, creşterii şi maturării vaselor. În plus, alegerea vectorului pentru livrarea genelor trebuie luată în considerare cu atenţie. În mod ideal, expresia genelor terapeutice ar trebui să fie supusă reglării fiziologice, iar vectorul ar trebui să fie capabil să exprime genele pro-angiogenice la cerere, ca răspuns la modificările patofiziologice subiacente, cum ar fi hipoxia tisulară. Durabilitatea efectului terapeutic este un alt aspect important care este adesea ignorat în proiectarea studiilor clinice. Toate studiile, până în prezent, au folosit o singură administrare a genei terapeutice. Totuşi, în toate cazurile, vectorii utilizaţi (plasmidă, adenovirus) exprimă genele terapeutice doar tranzitoriu. Acest lucru poate explica, cel puţin parţial, lipsa relativă de succes în studiile finalizate până în prezent. Într-adevăr, dovezile din studiile pe animale indică faptul că angiogeneza se limitează la perioada tranzitorie a expresiei transgenei57, iar neovasele tind să regreseze după încetarea expresiei transgenei.58 Astfel, terapia genică de succes pentru bolile ischemice poate necesita utilizarea de vectori capabili de expresie transgenă pe termen lung, cum ar fi AAV, sau, cel puţin, poate necesita mai multe tratamente. Utilizarea terapiei genice pentru bolile vasculoproliferative trebuie, de asemenea, să depăşească problemele de eficacitate. Complexitatea procesului patologic implicat în restenoză sugerează că manipularea genetică a ţintelor multiple poate fi necesară pentru un beneficiu terapeutic eficient şi susţinut. De asemenea, ar trebui luate în considerare strategiile de accelerare a recuperării endoteliale, deoarece afectarea endotelială joacă un rol esenţial în dezvoltarea ulterioară a restenozei şi a aterosclerozei grefei.

PERSPECTIVE ŞI DIRECŢII VITORIALE

În ultimul deceniu, terapia genică cardiovasculară a depăşit „dovada conceptului", în arena clinică. Cu toate acestea, rezultatele studiilor de terapie genetică cardiovasculară pentru ischemia ţesuturilor şi boala vaselor au fost dezamăgitoare şi este nevoie urgentă de

dezvoltări ulterioare în tehnologiile vector şi de livrare cu profiluri de siguranţă şi eficacitate îmbunătăţite. Sarcina este în dezvoltarea unor sisteme de vectori eficiente şi nonimunogene capabile să confere expresia specifică ţesutului a transgenelor terapeutice într-un mod reglat fiziologic. Aceste evoluţii sunt esenţiale pentru a preveni potenţialele pericole etice şi biologice, cum ar fi transmiterea liniei de celule germinale, care ar putea apărea ca urmare a exprimării nespecifice a transgenelor. Noile dispozitive de livrare, împreună cu noile tehnici de cartografiere, ar trebui, de asemenea, să îmbunătăţească specificitatea livrării genelor în zonele de interes şi să minimizeze spillover-ul sistemic. Există o nevoie presantă de a defini şi standardiza protocoalele pentru transferul de gene în studiile clinice. De asemenea, este probabil ca eficacitatea terapiei genice pentru BCV să fie îmbunătăţită prin strategii noi care vor permite manipularea simultană a mai multor ţinte genetice. Probabil că vom vedea, de asemenea, o dependenţă crescută de strategiile combinate de terapie genetică pe bază de celule pentru tratamentul bolilor precum boala coronariană şi ischemia membrelor posterioare. Domeniul terapiei genice va beneficia de evoluţiile cercetării genomice. Ne imaginăm că profilarea genomică va fi utilizată în cele din urmă pentru screening-ul şi genotipizarea pacienţilor pentru a detecta mutaţiile şi polimorfismele care cauzează boli care ar trebui să permită proiectarea de terapii genetice individualizate.

Referinţe

Nabel EG: Boală cardiovasculară. N Engl J Med 2003;349: 60-72.

NHLBI morbiditate şi mortalitate Chartbook 2002. Bethesda, Md, National, Heart, Lung and Blood Institute, mai 2003.

Mah C, Byrne BJ, Flotte TR: Sisteme de livrare a genelor bazate pe virus. Clin Pharmacokinet 2002;41:901-11.

Niidome T, Huang L: Progresul şi perspectivele terapiei genice: vectori non-virali. Gene Ther 2002;9:1647-52.

Sylven C, Sarkar N, Insulander P şi colab.: Transfer de gene miocardice transendocardice pe bază de cateter. J Interv Cardiol 2002;15,7-13

Melo LG, Pachori AS, Gnecchi M şi colab.: Terapii genetice pentru bolile cardiovasculare. Trends Mol Med 2005,11: 240-50

Morishita R, Sugimoto T, Aoki M şi colab: Transfecţia in vivo a elementului cis „momeală" împotriva situsurilor de legare a factorului nuclear-kappaB previne infarctul miocardic. Nat Med 1997;3:894-99.

Mann MJ, Dzau VJ: Manipularea genetică a grefelor venoase. Curr Opin Cardiol 1997;12:522-27.

Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE şi colab.: O strategie de terapie genică folosind o momeală a factorului de transcripţie a site-ului de legare E2F inhibă proliferarea muşchilor netezi in vivo. Proc Natl Acad Sci 1995;92:5855.

Laham RJ, Simons M, Sellke F: Transfer de gene pentru angiogeneza în boala coronariană. Ann Rev Med 2001;52:485-502.

Melo LG, Agrawal R, Zhang L şi colab.: Strategia de terapie genică pentru protecţia miocardică pe termen lung folosind livrarea mediată de virus adeno-asociat a genei hemoxigenazei. Tiraj 2002;105:602-7.

Liu X, Pachori AS, Ward CA, et al: Heme oxigenaza-1 (HO-1) inhibă remodelarea post-infarct miocardic şi restabileşte funcţia ventriculară stângă. FASEB J 2006;20:207-16.

Pachoris AS, Melo LG, Zhang L şi colab.: Leziunea ischemică miocardică recurentă cronică este atenuată semnificativ de livrarea preventivă a genei heme oxigenazei-1 a virusului asociat adeno-asociat. J Am Coll Cardiol 2006;47.

Agrawal RS, Muangman S, Layne MD şi colab.: Terapia genică preventivă folosind eliberarea virusului recombinant adeno-asociat de superoxid dismutază extracelulară protejează inima împotriva leziunilor de reperfuzie ischemică, îmbunătăţeşte funcţia ventriculară şi prelungeşte supravieţuirea. Gene Ther 2004;11:962-9

Wu YJ, Zhang JC, Vijayasarathy C şi colab.: Transferul genei cardiace mediat de adenovirus recombinant al superoxid dismutaza şi catalaza atenuează disfuncţia contractilă postischemică. Tiraj 1998;98 (Suppl), II255-II260.

Zhu HL, Stewart AS, Taylor MD şi colab: Blocarea producţiei de radicali liberi prin transferul de gene adenovirale scade leziunea ischemiei-reperfuzie cardiacă. Mol Ther 2002;2:470-475.

Yoshida T, Watanabe M, Engelman DT şi colab.: şoarecii transgenici care supraexprimă glutation peroxidaza sunt rezistenţi la leziuni de reperfhsion miocardic. J Mol Cell Cardiol 1996;28:1759-67.

Suzuki K, Sawa Y, Kaneda Y, şi colab.: Transferul de gene in vivo al proteinei de şoc termic 70 îmbunătăţeşte toleranţa miocardică la leziunile de ischemie şi perfuzie la şobolan. J Clin Invest 1997;99:1645-50.

Chatterjee S, Stewart AS, Bish LT şi colab: Transferul genei virale al factorului antiapoptotic Bcl-2 protejează împotriva insuficienţei cardiace ischemice cronice. Tiraj 2002;106(Suppl): I212-I7.

Matsui T, Tao J, del Monte F şi colab: Activarea Akt păstrează funcţia cardiacă şi previne leziunile după ischemia cardiacă tranzitorie in vivo. Tiraj 2001;104: 330-35.

Brauner R, Nonoyama M, Laks H şi colab.: Transferul intracoronar mediat de adenovirus al genelor de citokine imunosupresoare prelungeşte supravieţuirea alografei. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114: 923-33.

Poston RS, Mann MJ, Hoyt EG şi colab.: Oligodeoxinucleotidele antisens previn respingerea acută a alografei cardiace printr-o nouă metodă de transfecţie, netoxică, foarte eficientă. Transplantation 1999;68:825-32.

Kawauchi M, Suzuki J, Morishita R şi colab.: Terapia genică pentru atenuarea arteriopatiei alografei cardiace folosind transfecţia ex vivo cu momeala E2F prin metoda lipozomilor HVJ-AVE la şoareci şi primate non-umane. Circ Res 2000;87:1063-968.

Suzuki J, Morishita R, Amano J şi colab.: Momeala împotriva factorului nuclear-kappa B atenuează infiltrarea celulelor miocardice şi formarea neointimală arterială în alografele cardiace. Gene Ther 2000;7:1847-1852.

Bagley J, Iacomini J: Progresul şi perspectivele terapiei genice: Terapia genică în transplantul de organe. Gene Ther 2003;10: 605-11.

Yang Z, Cerniway RJ, Byford AM şi colab.: Supraexpresia cardiacă a receptorului A1-adenozină protejează şoarecii intacţi împotriva infarctului miocardic. Am J Physiol 2002;282:H949-H55.

Ahmet I, şi colab.: Transferul genetic al factorului de creştere a hepatocitelor îmbunătăţeşte angiogeneza şi funcţia miocardului ischemic cronic în inima caninului. Ann Thorac Surg 2003;75: 1283-87.

Ueda H, et al: Transfecţia genică a factorului de creştere a hepatocitelor atenuează leziunea de reperfuzie în inimă. Ann Thorac Surg 1999;67:1726-31.

Li Y şi colab.: Tratamentul post-infarct cu factorul de creştere a hepatocitelor care exprimă vectorul adenoviral ameliorează remodelarea şi disfuncţia cronică a ventriculului stâng la şoareci. Tiraj 2003;107:2499-2506.

Pachori AS, Melo LG, Zhang L şi colab.: potenţialul de transmitere a liniei germinale după livrarea genei intramiocardice de către virusul adeno-asociat. Biochem Biophys Res Commun 2004;313: 528-33.

Herttuala SY, Alitalo K: Transferul de gene ca instrument pentru inducerea creşterii vasculare terapeutice. Nat Med 2003;9:694-700.

Mack CA, Patel SA, Schwarz EA şi colab.: Bypass-ul biologic cu utilizarea transferului mediat de adenovirus al acidului dezoxiribonucleic complementar pentru factorul de creştere endotelial vascular 121 îmbunătăţeşte perfuzia şi funcţia miocardică în inima ischemică porcină. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115: 168-77.

Giordano FJ, Ping P, McKirnan MD şi colab: Transferul intracoronar de gene al factorului de creştere a fibroblastelor-5 creşte fluxul sanguin şi funcţia contractilă în regiunea ischemică a inimii. Nat Med 1996;2:534-539.

Ueno H, Li JJ, Masuda S şi colab.: Expresia mediată de adenovirus a formei secretate a factorului de creştere a fibroblastelor de bază (FGF-2) induce proliferarea celulară şi angiogeneza in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2453-60.

Tabata H, Silver M, Isner JM: Transferul genei arteriale al factorului de creştere a fibroblastelor acide pentru angiogeneza terapeutică in vivo: Rolul critic al semnalului de secreţie în utilizarea ADN-ului gol. Cardiovasc Res 1997;25:470-4.

Rosengart TK, Lee LY, Patel SR şi colab.: Terapia genică a angiogenezei: evaluarea de fază I a administrării directe intramiocardice a unui vector de adenovirus care exprimă ADNc VEGF121 la persoanele cu boală coronariană severă semnificativă clinic. Circulation 1999;100:468-74.

Symes JF, Losordo DW, Vale PR şi colab.: Terapia genică cu factor de creştere endotelial vascular pentru boala coronariană inoperabilă. Ann Thor Surg 1999;68:830-7.

Losordo DW, Vale PR, Symes JF şi colab.: Terapia genică pentru angiogeneza miocardică: Rezultate clinice iniţiale cu injectare miocardică directă de phVEGF165 ca terapie unică pentru ischemia miocardică. Tiraj 1998;98:2800-04.

Vale PR, Losordo DW, Milliken CE şi colab.: Studiu pilot randomizat, single-orb, controlat cu placebo al transferului de gene miocardice pe bază de cateter pentru angiogeneza terapeutică folosind cartografierea electromecanică a ventriculului stâng la pacienţii cu ischemie miocardică cronică. Circulation 2001;103:2138-43.

Losordo DW, Vale PR, Hendel RC şi colab.: Faza 1/2 controlată cu placebo, dublu-orb, cu creşterea dozei, a transferului de gene a factorului 2 de creştere a endoteliului vascular miocardic prin livrarea cateterului la pacienţii cu ischemie miocardică cronică. Tiraj 2002;105:2012-8.

Tio RA, Tkebuchava T, Scheuermann TH şi colab.: Terapia genică intramiocardică cu ADN gol care codifică factorul de creştere endotelial vascular îmbunătăţeşte fluxul colateral la miocardul ischemic. Human Gene Ther 1999;10:2953-60.

Lee LY, Patel SR, Hackett NR, et al: Terapia angiogenică focală utilizând livrarea intramiocardică a unui vector de adenovirus care codifică factorul de creştere endotelial vascular 121. Ann Thorac Surg 2000;69:14-24.

Hajjar RJ, del Monte F, Matsui T, et al: Perspective pentru terapia genică pentru insuficienţa cardiacă. Circulation 2000;86:616-621.

Shah AS, Lilly RE, Kypson AP şi colab: livrarea mediată de adenovirus intracoronar şi supraexprimarea receptorului beta2adrenergic în inimă: perspective pentru asistenţa ventriculară moleculară. Tiraj 2000;101:408-14.

Bruneau BG: Reglarea transcripţională a morfogenezei cardiace la vertebrate. Circ Res 2002;90:509-19.

Kawada T, Nakazawa M, Nakauchi S şi colab.: Salvarea formei ereditare de cardiomiopatie dilatată prin terapia genică somatică mediată de rAAV, ameliorarea constatărilor morfologice, permeabilitatea sarcolemală, performanţa cardiacă şi prognosticul hamsterilor TO-2. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99: 901-6.

Donahue JK, Heldman AW, Fraser H şi colab: Modificarea focală a conducţiei electrice în inimă prin transfer de gene virale. Nat Med 2000; 6:1394-8.

Nuss HB, Marban E, Johns DC: Supraexprimarea unui canal de potasiu uman suprimă hiperexcitabilitatea cardiacă în miocitele ventriculare de iepure. J Clin Invest 1999;103:889-96.

Jayasankar V, Woo YJ, Bish LT şi colab.: Transferul genetic al factorului de creştere a hepatocitelor atenuează insuficienţa cardiacă postinfarct. Tiraj 2003;108[Supl II]: II-230-II236.

Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, et al: Angiogenesis and anti-fibrotic action by hepatocyte growth factor in cardiomyopathy. Hipertensiune arterială 2002;40: 47-53.

Lee RJ, Springer ML, Blanco-Bose WE, şi colab.: livrarea genei VEGF la miocard: efect dăunător al expresiei reglate în sus. Tiraj 2000;102:898-901.

Celleti FL, Waugh JM, Amabile PG, et al: Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plate progression. Nat Med 2001;7:425-9.

Shyu KG, Wang MT, Wang BW şi colab.: Injectarea intramiocardică a ADN-ului liber care codifică hibridul HIF-1a/VP16 pentru a îmbunătăţi angiogeneza într-un model de infarct miocardic acut la şobolan. Cardiovasc Res 2002;54:576-83

Su H, Joho S, Huang Y şi colab.: Vectorul viral adeno-asociat oferă expresie VEGF specifică cardiacă şi inductibilă de hipoxie în inimile de şoarece ischemic. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:16280-5.

Rebar EJ, Huang Y, Hickey R şi colab.: Inducerea angiogenezei într-un model de şoarece folosind factori de transcripţie proiectaţi. Nat Med 2002;8:1427-32.

Amano H, Hackett NR, Kaner RJ şi colab.: Alterarea semnalelor de splicing într-o genă hibridă genomică/cADN pentru a modifica raportul dintre izoformele VEGF exprimate îmbunătăţeşte siguranţa terapiei genice angiogenice. Mol Ther 2005;12:716-24.

Gounis MJ, Spiga MG, Graham RM şi colab.: Angiogeneza este limitată la perioada tranzitorie de exprimare a VEGF care urmează livrarea genei adenovirale în muşchiul ischemic. Gene Ther 2005;12:762-71.

Herttuala SY, Alitalo K: Transferul de gene ca instrument pentru inducerea creşterii vasculare terapeutice. Nat Med 2003;9:694-700.

Towbin JA, Bowles NE: Inima care slăbeşte. Nature 2002;415: 227-33.

Maurice JP, Hata JA, Shah AS şi colab.: Îmbunătăţirea funcţiei cardiace după livrarea genei receptorului adrenergic Ş2 intracoronar in vivo mediată de adenoviral. J Clin Invest 1999;104:21-9.

Akhter SA, Skaer CA, Kypson AP şi colab.: Restaurarea semnalizării beta-adrenergice în miocite ventriculare cardiace care eşuează prin transferul de gene mediat de adenoviral. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:12100-5

Lai NC, Roth DM, Gao MH şi colab.: Adenovirusul intracoronar care codifică adenilil ciclaza VI creşte funcţia ventriculară stângă în insuficienţa cardiacă. Tiraj 2004;110:330-6.

Lai NC, Roth DM, Gao MH şi colab.: Livrarea intracoronară a adenovirusului care codifică adenilil ciclaza VI creşte funcţia ventriculului stâng şi capacitatea de generare a cAMP. Tiraj 2000;102, r43-r48.

Del Monte F, Williams E, Lebeche D şi colab: Îmbunătăţirea supravieţuirii şi a metabolismului cardiac după transferul de gene al reticulului sarcoplasmatic Ca2+-ATPaza într-un model de insuficienţă cardiacă la şobolan. Tiraj 2001;104:1424-9.

Del Monte F, Harding SE, Schmidt U, şi colab.: Restaurarea funcţiei contractile în cardiomiocite izolate din inimile umane defectuoase prin transferul de gene al SERCA2a. Tiraj 1999; 100:2308-11.

Cittadini A, Monti MG, di Rella F, et al: Transferul de gene adenovirale al Akt îmbunătăţeşte contractilitatea miocardică şi manipularea calciului intracelular. Gene Ther. 2006;13:8-19.

Condorelli G, Drusco A, Stassi G şi colab.: Akt induce contractilitate miocardică îmbunătăţită şi dimensiunea celulei in vivo la şoarecii transgenici. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:12333-8.

Baartscheer A: Transferul genei de adenovirus al SERCA în insuficienţa cardiacă: O abordare terapeutică promiţătoare? Cardiovasc Res 2001;49, 249-52.

Haq S, Choukroun G, Lim H, şi colab: Activarea diferenţială a căilor de transducţie a semnalului în inimile umane cu hipertrofie versus insuficienţă cardiacă avansată. Tiraj 2001;103:670-7.

Nagoshi T, Matsui T, Aoyama T, et al: PI3K salvează efectele dăunătoare ale activării cronice a Akt în inimă în timpul leziunilor de ischemie/reperfuzie. J Clin Invest 2005;115: 2128-38.

Balser JR: Canalopatii de sodiu moştenite: modele pentru aritmii dobândite? Am J Physiol. 2002;282: H1175-H80.

Bauer A, McDonald AD, Nasir K şi colab.: Supraexpresia inhibitorie a proteinei G oferă un control fiziologic relevant al frecvenţei cardiace în fibrilaţia atrială persistentă. Tiraj 2004;110, 3115-20.

Hoppe UC, Marban E, Johns DC şi colab.: Mecanisme distincte ale aritmiei specifice genelor relevate prin transferul genei cardiace a două gene lungi ale bolii QT, HERG şi KCNE1. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:5335-5340.

Ennis IL, Li RA, Murphy AM şi colab: Terapia genică dual cu SERCA1 şi Kir2.1 abrevierează excitaţia fără a suprima contractilitatea. J Clin Invest 2002;109: 393-400.

Lin KF, Chao L, Chao J: Reducerea prelungită a tensiunii arteriale crescute cu eliberarea de oxid nitric sintaza uman. Hipertensiune arterială 1997;30:307-13.

Lin KF, Chao J, Chao L: Livrarea genei peptidei natriuretice atriale atenuează hipertensiunea arterială, hipertrofia cardiacă şi leziunile renale la şobolanii sensibili la sare. Hum Gene Ther 1998;9:1429-38.

Dobrzynski E, Wang C, Chao J şi colab.: Livrarea genei adrenomedullinei atenuează hipertensiunea arterială, remodelarea cardiacă şi leziunile renale la şobolanii hipertensivi cu sare de acetat de deoxicorticosteron. Hipertensiune arterială 2000;36:995-1001.

Chao J, Zhang JJ, Lin KF şi colab.: Livrarea genei de kalikreină umană atenuează hipertensiunea, hipertrofia cardiacă şi leziunile renale la şobolanii sensibili la sare Dahl. Hum Gen Ther 1998;9:21-31.

Tang X, Mohuczy D, Zhang CY şi colab.: Antisensul angiotensinogenului intravenos în vectorul bazat pe AAV scade hipertensiunea. Am J Physiol 1999;277:H2392-H2399.

Kimura B, Mohuczy D, Tang X şi colab: Atenuarea hipertensiunii arteriale şi a hipertrofiei inimii de către virusul adeno-asociat care eliberează antisens de angiotensină. Hipertensiune arterială 2001;37: 376-80.

Wang H, Katovich MJ, Gelband CH şi colab.: Inhibarea susţinută a exprimării enzimei de conversie a angiotensinei I (ACE) şi acţiunea antihipertensivă pe termen lung prin livrarea mediată viral de ADNc antisens ACE. Circ Res 1999;85:614-22.

Katovich MJ, Gelband CH, Reaves P şi colab.: Inversarea hipertensiunii prin terapia genică antisens al receptorului angiotensină II de tip I la şobolanul adult SHR. Am J Physiol 1999;277:H1260-H1264.

Zhang YC, Kimura B, Shen L, Phillips MI: Nou blocant Ş: reducere prelungită a hipertensiunii arteriale cu oligodeoxinucleotide antisens Ş1. Hipertensiune arterială 2000;35:219-24.

Braun-Dullaeus RD, Mann MJ, Dzau VJ: Progresia ciclului celular: o nouă ţintă terapeutică pentru boala proliferativă vasculară. Circulation 1998;98:82-9.

Chang MW, Barr E, Lu MM şi colab.: Supraexpresia mediată de adenovirus a inhibitorului kinazei dependente de ciclină/ciclină, p21 inhibă proliferarea muşchilor netezi vasculari şi formarea neointimei în modelul arterei carotide de şobolan al angioplastiei cu balon. J Clin Invest 1995;96:2260-8.

Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE şi colab.: Livrarea intraluminală unică a kinazei cdc2 antisens şi a oligonucleotidelor antigenului nuclear celular în proliferare are ca rezultat inhibarea cronică a hiperplaziei neointimale. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90: 8474-8.

Mann MJ, Gibbons GH, Kernoff RS şi colab.: Ingineria genetică a grefelor venoase rezistente la ateroscleroză. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92(10):4502-6.

Mann MJ, Gibbons GH, Tsao PS şi colab.: Inhibarea ciclului celular păstrează funcţia endotelială în grefele de venă de iepure modificate genetic. J Clin Invest 1997;99(6):1295-301.

von der Leyen HE, Dzau VJ: Potenţialul terapeutic al manipulării genei de oxid nitric sintetazei. Tiraj 2001;103: 2760-5.

von der Leyen HE, Gibbons GH, Morishita R şi colab.: Terapia genică care inhibă leziunea vasculară neointimală: transferul in vivo al genei sintazei de oxid nitric de celule endoteliale. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:1137-41.

Tzeng E, Shears LL, Robbins PD şi colab.: Transferul genelor vasculare al sintetazei de oxid nitric inductibil uman: Caracterizarea activităţii şi efectele hiperplaziei miointimale. Mol Med 1996;2:211-215.

Shears LL, 3rd, Kawaharada N, Tzeng E, şi colab: Sintaza de oxid nitric inductibil suprimă dezvoltarea aterosclerozei alografei. J Clin Invest 1997;100:2035-42.

Qian H, Neplioueva V, Shetty GA şi colab.: Terapia genică cu oxid nitric sintază reduce rapid expresia moleculelor şi infiltrarea celulelor inflamatorii în artera carotidă a iepurilor hrăniţi cu colesterol. Circulation 1999;99:2979-82.

Tulis DA, Durante W, Liu X şi colab.: livrarea genei heme oxigenază-1 mediată de adenovirus inhibă formarea neointimei vasculare induse de leziuni. Tiraj 2001;104: 2710-15.

Juan SH, Lee TS, Tseng KW, et al: transferul de gene hemo-oxigenază-1 mediat de adenovirus inhibă dezvoltarea aterosclerozei la şoarecii cu deficit de apolipoproteină E. Tiraj 2001;104:1519-25

Zanetti M, Sato J, Jost CJ şi colab.: Transferul genic al superoxid-dismutazei de mangan inversează disfuncţia vasculară în absenţa, dar nu în prezenţa plăcii aterosclerotice. Human Gene Ther 2001;12:1407-16.

Laukkanen MO, Kivela A, Rissane T şi colab.: Terapia genică superoxid dismutază extracelulară mediată de adenovirus reduce formarea neointimei în aorta iepurelui denudat cu balon. Tiraj 2002;106:1999-2003

Kim AY, Wallinsky PL, Kolodgie FD: Pierderea precoce a expresiei de trombomodulină afectează tromborezistenţa grefei venoase: Implicaţii pentru rezistenţa grefei venoase. Circ Res 2002;90: 205-12.

Waugh JM, Yuksel E, Li J şi colab.: Supraexpresia locală a trombomodulinei pentru prevenirea in vivo a trombozei arteriale într-un model de iepure. Circ Res 1999,84:84-92.

Dicheck DA, Anderson J, Kelly AB: Efecte antitrombotice îmbunătăţite ale celulelor endoteliale care exprimă activatori de plasminogen recombinanţi transduşi cu vectori retrovirali. Circulaţie 1996;93:301-9.

Zoldhelyi P, McNatt J, Shelat HS şi colab.: Tromborezistenţa arterelor carotide porcine lezate de balon după transferul local de gene al inhibitorului căii factorului de ţesut uman. Circulation 2000;101:289-95.

Inoue S, Egashira K, Ni W şi colab.: Terapia genică cu proteină-1 chemoattractant anti-monocite limitează progresia şi destabilizarea aterosclerozei stabilite la şoarecii cu apolipoproteină E-knockout. Tiraj 2002;106:2700-06.

Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG: Proliferarea vasculară şi ateroscleroza: noi perspective şi strategii terapeutice. Nat Med 2002;8:1249-56.

Steg PG, Tahlil O, Aubailly N şi colab: Reducerea restenozei după angioplastie într-un model de iepure ateromatos prin terapia genică suicidară. Circulation 1997;96:408-11.

Rentrop KP: Trombi în sindroamele coronariene acute: revizuite şi revizuite. Tiraj 2000;101:1619-26.

Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al: Acute myocardial infarct. Lancet 2003;361:847-58.

Feldman LJ, Isner JM: Terapia genică pentru placa vulnerabilă. J Am Coll Cardiol 1995;26:826-833.

Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH şi colab.: Regresia aterosclerozei indusă de transferul genic direcţionat către ficat al apolipoproteinei A-1 la şoareci. Tiraj 1999;100:1816-22.

Gewaltig MT, Kojda G: Vasoprotecţia prin oxid nitric: Mecanisme şi potenţial terapeutic. Cardiovasc Res 2002;55:250-60.

Grossman M, Rader DJ, Muller DW şi colab.: Un studiu pilot al terapiei genice ex vivo pentru hipercolesterolemia familială homozigotă. Nat Med 1995;1:1148-54.

Goverdhana S, Puntel M, Xiong W şi colab.: Sisteme de expresie a genelor reglabile pentru aplicaţii de terapie genetică: progres şi provocări viitoare. Mol Ther 2005;12:189-211.

Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J şi colab.: Studii clinice de terapie genică la nivel mondial 1989-2002 - o privire de ansamblu. J Gene Med 2004;6:597-602.

Kastrup J, Jorgensen E, Ruck A şi colab.: Terapia genetică directă a factorului de creştere a endoteliului vascular al plasmidii intramiocardice A165 la pacienţii cu angină pectorală severă stabilă. Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo: Euroinject One Trial. J Am Coll Cardiol 2005;45:982-8.

Gyongyosi M, Khorsand A, Zamini S şi colab.: Analiza ghidată de NOGA a anomaliilor regionale de perfuzie miocardică tratate cu injecţii intramiocardice de plasmidă care codifică factorul de creştere endotelial vascular A-165 la pacienţii cu ischemie miocardică cronică: Subanaliza studiului multicentric aleatoriu EUROINJECT-ONE dublu orb. Tiraj 2005;112:157-65.

Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, şi colab: Siguranţa şi fezabilitatea transferului de gene a factorului de creştere endotelial vascular intracoronar local pe bază de cateter în prevenirea postangioplastiei şi restenozei în stent şi în tratamentul ischemiei miocardice cronice: rezultatele de faza II ale studiului de angiogeneză Kuopio (KAT). Circulation 2003;107:2677-83.

Grines CL, Watkins MW, Helmer G şi colab.: Studiu de terapie genică angiogenă (AGENT) la pacienţii cu angină pectorală stabilă. Tiraj 2002;105:1291-7.

Grines CL, Watkins MW, Mahmarian JJ, et al: Un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo al terapiei genice Ad5FGF-4 şi efectul acesteia asupra perfuziei miocardice la pacienţii cu angină stabilă. J Am Col Cardiol 2003;42:1339-47.

Mann MJ, Whittemore AD, Donaldson MC şi colab.: Terapia genică ex-vivo a grefelor de bypass vascular uman cu momeală E2F: studiul controlat, randomizat, uniccentric PREVENT. Lancet 1999;354:1493-8.

Grube E: Proiect de inginerie ex-vivo a grefei venoase prin transfecţie (PREVENT) II. Prezentat la: American Heart Association Scientific Sessions; 11-14 noiembrie 2001; Anaheim, California.

Alexander JH, Hafley G, Harrington RA şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa Edifoligide şi momeala factorului de transcripţie E2F, pentru prevenirea insuficienţei grefei venoase după intervenţia chirurgicală de bypass a arterei coronare. JAMA 2005;294:2446-54.

Baumgartner I, Rauh G, Pieczek A şi colab.: Edemul la nivelul extremităţilor inferioare asociat cu transferul de gene al ADN-ului gol care codifică factorul de creştere endotelial vascular. Ann Intern Med 2000;132:880-4.

Makinen K, Manninen H, Hedman M şi colab.: Creşterea vascularizaţiei detectată prin angiografie digitală prin scădere după transferul genei VEGF în artera umană a membrelor inferioare: un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, dublu orb. Mol Ther 2002;6:127-33.

Rajagopalan S, Shah M, Luciano A, et al: transferul de gene mediat de adenovirus al VEGF121 îmbunătăţeşte funcţia endotelială a extremităţilor inferioare şi rezerva de flux. Circulation 2001;104:753-755.

Rajagopalan S, Trachtenberg J, Mohler E, şi colab.: Studiu de fază I al administrării directe a unui vector adenovirus cu deficit de replicare care conţine ADNc al factorului de creştere endotelial vascular (CI-1023) la pacienţii cu claudicaţie. Am J Cardiol 2002;90:512-16.

Rajagopalan S, Mohler E 3rd, Lederman RJ, et al: Angiogeneza regională cu factor de creştere endotelial vascular (VEGF) în boala arterelor periferice: Design of the RAVE trial. Am Heart J 2003;145:1114-18.

Rajagopalan S, Mohler ER 3rd, Lederman RJ, et al: Angiogeneza regională cu factor de creştere endotelial vascular în boala arterei periferice: un studiu de fază II randomizat, dublu-orb, controlat al eliberării adenovirale a factorului de creştere endotelial vascular 121 la pacienţii cu claudicaţie intermitentă invalidantă. Tiraj 2003;108:1933-38.

Morishita R, Aoki M, Hashiya N şi colab.: Evaluarea siguranţei terapiei genetice clinice folosind factorul de creştere a hepatocitelor pentru a trata boala arterelor periferice. Hipertensiune arterială 2004;44:203-9.

Matyas L, Schulte KL, Dormandy JA şi colab.: Terapia genică arteriogenă la pacienţii cu ischemie critică a membrelor nereconstituibilă: un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, al factorului de creştere a fibroblastelor 4 eliberat de adenovirus 5. Hum Gene Ther 2005;16:1202-11.

Markkanen JE, Rissanen TT, Kivela A şi colab.: Angiogeneza şi arteriogeneza terapeutică induse de factor de creştere în inimă-terapie genetică. Cardiovasc Res 2005;65: 656-64.

Terapia cu celule stem pentru tulburări cardiovasculare

Kai C. Wollert şi Helmut Drexler

Dogma inimii ca organ compus din miocite diferenţiate terminal, incapabile de regenerare, este contestată. S-au prezentat dovezi că o fracţiune de cardiomiocite este capabilă să reintre în ciclul celular şi că regenerarea limitată poate apărea după leziuni tisulare prin recrutarea de celule stem rezidente şi cardiace.1 O altă idee care a creat un oarecare

entuziasm este conceptul de plasticitate a celulelor stem adulte. În mod tradiţional, se credea că celulele stem adulte se diferenţiază în descendenţă numai în limitele liniei tisulare (de exemplu, celulele stem hematopoietice dând naştere la celule hematopoietice mature). Plasticitatea implică faptul că celulele stem se pot transdiferenţia în tipuri de celule în afara liniei lor originale. În acest sens, s-a raportat că celulele stem hematopoietice, atunci când sunt transplantate în miocard de şoarece infarct, se transdiferenţiază în cardiomiocite şi celule vasculare.4

Terapiile cardiovasculare actuale au ca scop prevenirea deteriorării celulare şi/sau a deteriorării funcţionale progresive după leziune. Presupusa capacitate de transdiferenţiere a celulelor stem adulte şi descoperirea mecanismelor endogene de reparare cardiacă au sugerat, pentru prima dată, că repararea cardiacă ar putea fi realizată în cadrul clinic.5 În mod ironic, deşi aceste idei noi au declanşat deja studii clinice, fuziunea celulelor stem transplantate cu cardiomiocite rezidente a fost oferită ca o explicaţie alternativă pentru afirmaţia anterioară a diferenţierii6. celulele secretă citokine şi factori de creştere care pot promova angiogeneza, suprima moartea celulară a cardiomiocitelor rezidente sau recrutează celule stem cardiace (Fig. 3-4).10-12 Indiferent de mecanisme, pare să existe un acord general că terapia cu celule stem are potenţialul de a îmbunătăţi perfuzia şi performanţa contractilă a inimii lezate.13

CELULELE DONATOR POTENŢIAL

Conceptual, o varietate de populaţii de celule stem şi progenitoare ar putea fi utilizate pentru repararea cardiacă. Fiecare tip de celulă are propriul profil de avantaje, limitări şi probleme de practicabilitate în anumite setări clinice. Studiile care compară capacitatea de regenerare a populaţiilor de celule distincte sunt rare. Mulţi cercetători au ales, prin urmare, o abordare pragmatică prin utilizarea celulelor măduvei osoase nefracţionate, care conţin diferite populaţii de celule stem şi progenitoare, inclusiv celule stem hematopoietice, celule progenitoare endoteliale şi celule stem mezenchimale.

Celulele progenitoare endoteliale

Celulele progenitoare endoteliale (EPC) au fost definite prin expresia pe suprafaţa lor celulară a proteinelor marker hematopoietic CD133 şi CD34 şi a markerului endotelial receptorul-2 al factorului de creştere endotelial vascular şi capacitatea lor de a se încorpora în situsurile de neovascularizare şi de a se diferenţia în celule endoteliale in situ. Antigenul de suprafaţă celulară

Stare de boală

Factori de risc cardiovascular, vârstă, sex Dozare, mod de livrare

Combinaţie cu tratamentul cu citokine Modificarea celulelor prin transfer de gene

Figura 3-4 Ipoteza de lucru a transplantului terapeutic de celule stem pentru regenerarea miocardică. Transplantul de celule stem şi progenitoare poate avea un impact favorabil asupra perfuziei tisulare şi a performanţei contractile prin promovarea vascularizaţiei şi formării miocitelor. Vascularizarea îmbunătăţită poate facilita efecte benefice în compartimentul miocitelor. În funcţie de tipul de celule stem şi de mediul local, contribuţia relativă a încorporării celulelor (transdiferenţiere şi/sau fuziune) faţă de efectele paracrine poate varia. Numărul celulelor stem şi progenitoare şi capacitatea funcţională sunt influenţate de vârsta pacientului, sexul, factorii de risc cardiovascular şi starea bolii subiacente. (De la Wollert KC, Drexler H: Aplicaţii clinice ale celulelor stem pentru inimă. Circ Res 2005;96:151-63.)

CD 133 este exprimat pe celulele stem hematopoietice timpurii şi pe celulele progenitoare endoteliale, ambele colaborând pentru a promova vascularizarea ţesuturilor ischemice. Dovezile tot mai mari sugerează că EPC-urile extinse în cultură conţin şi o populaţie de celule mononucleare CD14+/CD34-/CD133- cu „capacitate EPC", care mediază efectele sale angiogene prin eliberarea de factori paracrini.14

Celulele stem mezenchimale

Celulele stem mezenchimale reprezintă o populaţie rară de celule CD34 şi CD133 prezente în stroma măduvei osoase (de 10 ori mai puţin abundentă decât celulele stem hematopoietice) şi în alte ţesuturi mezenchimale. Când sunt injectate în ţesutul de infarct, celulele stem mezenchimale pot îmbunătăţi mişcarea peretelui regional şi pot preveni remodelarea adversă.16,17 S-a sugerat că aceste efecte pot fi legate de efectele paracrine mai degrabă decât de diferenţierea celulelor stem mezenchimale în cardiomiocite. stabilirea în viitor.15

Mioblaste scheletice

Mioblastele scheletice (celule satelit) sunt celule progenitoare care se află în mod normal într-o stare de repaus sub membrana bazală

a fibrelor musculare mature. Mioblastele pot fi izolate din biopsiile muşchilor scheletici şi extinse in vitro. Mioblastele se diferenţiază în miotuburi şi păstrează proprietăţile muşchilor scheletici atunci când sunt transplantate într-o cicatrice de infarct. Deşi miotuburile grefate se pot contracta ca răspuns la stimularea electrică, ele nu exprimă proteine disc intercalate, ceea ce indică faptul că majoritatea nu sunt cuplate electromecanic cu cardiomiocitele gazdă.

Celule stem cardiace rezidente

Mai multe grupuri au detectat celule stem şi progenitoare în inimă care sunt capabile să se diferenţieze în cardiomiocite şi/sau linii vasculare. S-a sugerat că aceste celule ar putea fi extinse clonal şi pot fi utilizate pentru repararea cardiacă într-un cadru autolog.21-25 În mod intrigant, diferite grupuri au folosit markeri de suprafaţă diferiţi pentru a caracteriza celulele stem cardiace rezidente, deşi nu este încă clar dacă acest lucru reflectă prezenţa unor populaţii distincte de celule stem sau doar etape diferite în evoluţia unui tip de celulă comun. În orice caz, celulele stem rezidente cardiace şi celulele progenitoare sunt foarte promiţătoare pentru aplicaţii clinice, deşi, este de imaginat că măduva osoasă poate conţine o populaţie de celule stem cardiogene, pluripotente, cu proprietăţi similare.26,27.

Celule stem embrionare

Celulele stem embrionare sunt celule stem totipotente derivate din masa celulară internă a blastocistelor. În condiţii specifice de cultură, celulele stem embrionare se diferenţiază în corpuri embrioide multicelulare care conţin celule diferenţiate din toate cele trei straturi germinale, inclusiv cardiomiocite. Cardiomiocitele derivate din celule stem embrionare umane prezintă proprietăţi structurale şi funcţionale ale cardiomiocitelor în stadiu incipient care se cuplează cu cardiomiocitele gazdă atunci când sunt transplantate în miocard normal sau infarct.28,29 În teorie, un număr infinit de cardiomiocite ar putea fi obţinute din clone de celule stem embrionare umane. Cu toate acestea, problemele etice şi juridice nerezolvate, preocupările cu privire la tumorigenitatea celulelor şi necesitatea de a utiliza celule alogene pentru transplant împiedică în prezent utilizarea lor în studiile clinice. În cele din urmă, tehnicile de transfer nuclear pot oferi un mijloc de generare a unei surse nelimitate de celule stem embrionare histocompatibile pentru tratamentul bolilor cardiace (clonare terapeutică).

MODURI DE LIVRARE CELULA

Scopul oricărei strategii de livrare a celulelor este de a transplanta un număr suficient de celule în regiunea de interes miocardică şi de a obţine retenţia maximă a celulelor în acea zonă. Retenţia poate fi definită ca fracţiunea de celule transplantate reţinută în miocard pentru o perioadă scurtă de timp (ore). Mediul local este un determinant important al retenţiei celulare, deoarece va influenţa supravieţuirea celulară pe termen scurt şi, dacă se

utilizează o abordare transvasculară, aderența celulară, transmigrarea prin peretele vascular și invazia tisulară.

Abordări transvasculare

Strategiile transvasculare sunt potrivite în special pentru tratamentul miocardului recent infarctat și reperfuzat atunci când chimioatractanții sunt foarte exprimați.30

Infuzia arterei intracoronariane

Aplicarea selectivă intracoronară furnizează o concentrație maximă de celule omogen la locul leziunii. Celulele măduvei osoase neselectate, celulele progenitoare circulante derivate din sânge și celulele stem mezenchimale au fost eliberate pe cale intracoronară la pacienții cu infarct miocardic acut (IMA) și cardiomiopatie ischemică. În aceste studii, celulele au fost livrate prin lumenul central al unui cateter cu balon peste fir în timpul umflărilor tranzitorii ale balonului pentru a maximiza timpul de contact al celulelor cu microcirculația arterei asociate infarctului.31

Infuzie intravenoasă

În modelele experimentale, administrarea intravenoasă a celulelor progenitoare endoteliale și a celulelor stem mezenchimale s-a dovedit că îmbunătățește funcția cardiacă după IMA. Cu toate acestea, homing-ul celulelor către organele noncardiace limitează aplicabilitatea acestei abordări.32,33 Într-adevăr, într-un studiu clinic, homing-ul celulelor măduvei osoase neselectate în regiunea infarctului a fost observat numai după administrarea intracoronariană cu stop-flow, dar nu după perfuzia intravenoasă.34

Mobilizarea celulelor stem și progenitoare

Având în vedere că miocardul cu infarct acut recrutează celule stem și progenitoare circulante la locul leziunii, mobilizarea celulelor stem și progenitoare de către citokine poate oferi o strategie neinvazivă pentru regenerarea cardiacă. Într-adevăr, s-a raportat că factorul de celule stem citokine care mobilizează celulele stem (SCF) și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) îmbunătățesc funcția cardiacă după IMA la șoareci. Factorul de transcripție STAT3, sugerând că mecanismele independente ale celulelor stem pot contribui la efectele favorabile ale G-CSF post-IMA.37,38.

Injecție directă în peretele ventricular

Injecția directă este calea preferată pentru livrarea celulelor la pacienții care se prezintă târziu în procesul bolii, atunci când o arteră coronară oclusă împiedică livrarea celulelor transvasculare (pacienții cu ischemie miocardică cronică) sau când semnalele de localizare a celulelor sunt exprimate la niveluri scăzute în inimă (țesut cicatricial). Cu toate acestea, injectarea directă a celulelor în miocardul ischemic sau cicatrizat poate crea insule de celule cu aport limitat de sânge și poate duce la o supraviețuire slabă a celulelor. Tehnicile de injectare directă sunt potrivite în special pentru aplicarea celulelor mari, cum ar fi celulele stem mezenchimale sau mioblastele care pot provoca microembolizare după livrarea

intracoronară. Livrarea celulară prin injecţie directă poate să nu fie sigură la pacienţii cu un IM recent, mai ales dacă celulele urmează să fie injectate în ţesutul necrotic friabil.

Injecţie transepicardică

Injecţia cu celule de cadran transepicar a fost efectuată ca adjuvant la grefarea bypass-ului coronarian. Injectarea celulelor transepicardice în timpul intervenţiei chirurgicale pe cord deschis permite o vizualizare directă a miocardului şi o aplicare ţintită a celulelor. Invazivitatea acestei abordări împiedică utilizarea acesteia ca terapie de sine stătătoare. În schimb, eficienţa transplantului de celule poate fi dificil de stabilit dacă grefarea bypass este efectuată simultan.

Injecţie transendocardică

Folosind un cateter cu ac de injectare avansat de-a lungul valvei aortice şi poziţionat pe suprafaţa endocardică, celulele pot fi injectate direct în peretele ventricularului stâng.39 Cartografierea electromecanică a suprafeţei endocardice poate fi utilizată pentru a delimita miocardul viabil, ischemic şi cicatrizat înainte de injecţiile celulare.

Injecţie în venă transcoronară

Un sistem de cateter care încorporează un vârf cu ultrasunete pentru ghidare şi un ac extensibil pentru acces miocardic poate fi utilizat pentru a transporta celulele prin venele coronare în miocard.40 Spre deosebire de abordul transendocardic, în care celulele sunt injectate perpendicular pe peretele ventricular, sistemul de cateter compozit furnizează celule paralele cu peretele ventricular în peretele ventricular şi deformate. Totuşi, poziţionarea cateterului de injecţie într-o venă coronariană specifică nu este banală în toate cazurile.

APLICAŢII CLINICE ALE TERAPIEI CELULUI STEM

Infarctul miocardic

Strategiile moderne de reperfuzie şi progresele în managementul farmacologic au dus la o proporţie tot mai mare de supravieţuitori ai IM, care prezintă un risc crescut de a dezvolta remodelare adversă a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă. Niciuna dintre terapiile noastre actuale nu abordează cauza de bază a procesului de remodelare, adică deteriorarea cardiomiocitelor şi a vascularizaţiei din zona infarctată.

Experienţă în studii clinice

Inspirat de datele experimentale care sugerează că recuperarea funcţională după IM poate fi mărită prin transferul de celule stem,4,9,10,41,42 au fost iniţiate mai multe studii pentru a evalua potenţialul terapeutic al terapiei celulare la pacienţii post-IM. Toate studiile clinice au inclus pacienţi care au suferit angioplastie primară şi implantare de stent pentru redeschiderea arterei legate de infarct şi care au primit tratament medical optim în faza acută şi în urmărire. Celulele au fost perfuzate intracoronar prin utilizarea cateterului cu

balon cu oprire a fluxului. Studiile curente pot fi clasificate în studii care utilizează celule de măduvă osoasă neselectate sau populaţii de celule stem selectate.

Celulele măduvei osoase neselectate

În urma a trei studii iniţiale de siguranţă şi fezabilitate,31,43,44 au fost finalizate patru studii randomizate mai mari de terapie cu celule măduvei osoase după IM (Tabelul 3-4).45-48 Experienţa combinată din aceste studii indică faptul că livrarea intracoronariană a celulelor măduvei osoase neselectate este fezabilă şi sigură pe termen scurt şi mediu, pe termen scurt şi mediu, 150 şi 18 luni (recoltarea osoasă49). eliberarea celulelor intracoronariane nu sunt asociate cu complicaţii hemoragice sau leziuni ischemice ale miocardului. Nu au fost observate rate crescute de restenoză în stent după transferul de celule. Supravegherea clinică, monitorizarea ECG ambulatorie şi datele dintr-un studiu electrofiziologic indică faptul că transferul celulelor măduvei osoase nu este asociat cu o tendinţă crescută la aritmii ventriculare; în plus, calcificări intramiocardice sau formarea tumorii nu au fost observate după livrarea de celule intracoronare a măduvei osoase.45,49,50.

În studiul de transfer de măduvă osoasă pentru a îmbunătăţi regenerarea infarctului cu supradenivelare ST (BOOST), transferul intracoronar al celulelor nucleate de măduvă osoasă a dus la o îmbunătăţire a fracţiei globale de ejecţie a ventriculului stâng cu 6 puncte procentuale după 6 luni, comparativ cu grupul de control. Această îmbunătăţire a fracţiei de ejecţie s-a datorat în mare parte îmbunătăţirii mişcării peretelui regional în zona de frontieră a infarctului.45 Pentru comparaţie, îmbunătăţiri de 3 până la 4 puncte procentuale sunt obţinute prin angioplastia primară şi implantarea de stent în IM, sugerând că îmbunătăţirea ulterioară a fracţiei de ejecţie prin terapia celulară poate fi semnificativă din punct de vedere clinic51,52.

Efectele benefice ale transferului de celule intracoronariane ale măduvei osoase au fost confirmate în studiul Reinfusion of Enriched Progenitor Cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarct (REPAIR-AMI). În acest studiu, transferul de celule mononucleate de măduvă osoasă a promovat o creştere a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng cu 2,5 puncte procentuale după 4 luni, comparativ cu un grup de control care a suferit şi aspiraţie de măduvă osoasă, dar a primit o perfuzie intracoronară a unui placebo.46

Spre deosebire de BOOST şi REPAIR-AMI, alte două studii randomizate nu au raportat îmbunătăţiri semnificative ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng după transferul de celule intracoronariane.47,48 Motivele exacte ale rezultatelor diferite rămân evazive şi merită să aruncăm o privire mai atentă asupra designului acestor studii (vezi Tabelul 3-4). Într-unul dintre studiile negative, celulele au fost livrate foarte devreme după reperfuzia coronariană (adică, deja după 24 de ore.)47 În BOOST şi REPAIR-AMI, celulele au fost transplantate câteva zile mai târziu. Analizele de subgrup din REPAIR-AMI indică faptul că momentul livrării celulelor poate fi foarte important şi că efectele benefice asupra fracţiei de ejecţie se pot pierde atunci când celulele sunt livrate prea devreme. De asemenea, studiul Autologe Stem Cell Transplantation in Acute Myocardial Infarct (ASTAMI) nu a găsit un

efect semnificativ al transferului celulelor măduvei osoase asupra recuperării fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng.48 Deşi celulele au fost livrate târziu în ASTAMI (adică, după 4 până la 6 zile), o anumită metodă de preparare a celulelor care duce la o îmbogăţire a celulelor limfocitice ale osului măduvei a fost folosită. Nu este clar dacă această metodă recuperează efectiv populaţiile de celule din măduva osoasă care sunt necesare pentru a obţine îmbunătăţiri funcţionale după IM. Împreună, aceste date ne amintesc că problemele procedurale, cum ar fi metoda de pregătire a celulelor şi momentul transferului celular, trebuie abordate în studiile viitoare.

Niciunul dintre studii nu a evidenţiat un efect semnificativ al transferului de celule ale măduvei osoase asupra volumelor end-diastolice ale ventriculului stâng, un indice al remodelării ventriculului stâng. Cu toate acestea, pot fi necesare studii mai ample pentru a rezolva această problemă. Mai mult, sunt disponibile puţine date cu privire la efectele pe termen lung ale transferului de celule ale măduvei osoase după IM. Datele de urmărire din studiul BOOST indică faptul că îmbunătăţirile fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng sunt menţinute la 18 luni după transferul de celule; cu toate acestea, fracţia de ejecţie a crescut oarecum în grupul de control în timpul urmăririi pe termen lung. Analiza evoluţiei în timp a îmbunătăţirii funcţionale a ventriculului stâng indică faptul că recuperarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng are loc semnificativ mai rapid în grupul de transfer de celule comparativ cu grupul de control.50 Analizele ecocardiografice Tissue Doppler în BOOST indică faptul că transferul de celule ale măduvei osoase poate preveni dezvoltarea disfuncţiei diastolice în timpul urmăririi pe termen lung. Efectele semnificative ale transferului celular asupra raportului E/A şi raportului Doppler tisular Ea/Aa, dar nu asupra timpului de relaxare izovolumică (IVRT), sugerează că terapia celulară afectează pozitiv rigiditatea ventriculară stângă, dar nu şi relaxarea activă.53

Populaţii de celule ale măduvei osoase selectate

Studiul Transplant of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarct (TOPCARE-AMI) a comparat celulele mononucleate de măduvă osoasă cu celulele progenitoare circulante derivate din sânge (mai ales celule progenitoare endoteliale). Ambele tipuri de celule par să aibă profiluri de siguranţă şi eficacitate similare.49 Cu toate acestea, deoarece TOPCARE-AMI nu a fost randomizat, concluzii ferme cu privire la eficacitatea celulelor progenitoare endoteliale post-IM nu pot fi trase în prezent. Efectele celulelor stem mezenchimale expandate după infarctul miocardic au fost investigate într-un studiu clinic randomizat.54 Deşi nu au fost raportate efecte secundare grave, nu se ştie dacă livrarea de celule stem mezenchimale intracoronare a promovat afectarea ischemică a miocardului,54 o complicaţie care a apărut după transferul intracoronar de celule stem mezenchimale în lunile şi transferul regional de celule stem mezenchimale de câine55. fracţia de ejecţie a ventriculului stâng au fost îmbunătăţite şi volumele telediastolice ale ventriculului stâng au fost scăzute.54 Aceste efecte izbitoare trebuie confirmate prin studii suplimentare. Într-un alt studiu, celulele de măduvă osoasă CD133+ au fost perfuzate în artera asociată infarctului.56,57 După 4 luni, 6 din 14 pacienţi au dezvoltat restenoză în stent, iar doi au dezvoltat leziuni de novo în artera asociată infarctului.57 Aceste cifre sunt

îngrijorătoare; cu toate acestea, studiul poate fi prea mic pentru a stabili o relaţie cauzală cu transferul de celule CD133+. Deşi fracţia de ejecţie a ventriculului stâng a crescut după transferul celulelor CD133+, concluzii sigure privind eficacitatea nu pot fi derivate din acest mic studiu pilot.56

Mobilizarea celulelor stem şi progenitoare

Datele unui studiu pilot iniţial au sugerat că G-CSF poate creşte riscul de restenoză în stent la pacienţii cu infarct miocardic.58 Acest studiu, totuşi, a primit multe critici, mai ales pentru că angioplastia cu balon şi stentarea au fost amânate până după finalizarea cursului G-CSF. G-CSF are potenţialul de a promova recrutarea neutrofilelor în locurile de inflamaţie şi leziuni tisulare,59 care ar fi putut contribui la proliferarea excesivă a neointimei şi restenoza în acest studiu. Revascularizarea integrată frontală şi eliberarea celulelor stem în infarctul miocardic acut în evoluţie prin utilizarea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (FIRSTLINE-AMI) a randomizat 50 de pacienţi cu IM într-un grup de control sau într-un curs deschis de 6 zile de G-CSF care a fost iniţiat în decurs de 1 până la 2 ore după G-CSF primar şi 60 de ore după G-CSF. implantarea stentului nu a fost asociată cu o rată crescută de restenoză în stent sau alte evenimente adverse grave şi a promovat îmbunătăţiri semnificative ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng şi ale activităţii metabolice în teritoriul infarctului.60

Criticii au subliniat că efectele benefice ale G-CSF în FIRSTLINE-IMA au fost amplificate de o scădere neaşteptată a fracţiei de ejecţie în grupul de control.61 Profilul favorabil de siguranţă al G-CSF post-IM a fost confirmat într-un alt studiu care a inclus 20 de pacienţi; Cu toate acestea, acest studiu nu a observat un efect benefic asupra fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng.62 În mod similar, un studiu controlat randomizat care a implicat 114 pacienţi cu IAM nu a găsit un efect semnificativ al G-CSF asupra recuperării fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng.

BOALA CORONARĂ FĂRĂ OPŢIUNE DE REVASCULARIZARE MECANĂ

În ciuda progreselor semnificative în tehnicile de revascularizare coronariană, unii pacienţi cu boală coronariană nu au opţiune de revascularizare din cauza naturii difuze a bolii lor. Unii dintre aceşti pacienţi prezintă simptome anginoase în ciuda terapiei medicale maxime. Ischemia miocardică cronică poate fi asociată cu o afectare regională a funcţiei contractile care este parţial reversibilă atunci când perfuzia tisulară este restabilită (miocard hibernant), subliniind că este nevoie de strategii terapeutice menite să livreze sânge oxigenat către miocard la aceşti pacienţi. Injectarea intramiocardică a celulelor măduvei osoase sau a celulelor progenitoare endoteliale îmbunătăţeşte fluxul colateral, densitatea capilară şi contractilitatea regională la modelele animale de ischemie miocardică cronică.42,64 Deoarece celulele stem şi celulele progenitoare pot furniza un cocktail natural de citokine angiogenice şi arteriogenice celulelor miocardice care ar fi posibil ca terapia să

aibă miocardiu. avantaje faţă de abordările terapiei genice cu o singură citokină pentru tratarea ischemiei miocardice.67

Experienţă în studii clinice

Celulele mononucleare neselectate ale măduvei osoase au fost utilizate în mai multe studii la scară mică la pacienţii cu boală coronariană care nu este susceptibilă de tehnicile convenţionale de revascularizare (Tabelul 3-5). Celulele au fost injectate în miocardul ischemic fie transepicardic în timpul grefei de bypass coronarian, fie transendocardic sub ghidare electromecanică.39,65,68,69 Împreună, aceste studii timpurii sugerează că injecţiile intramiocardice de celule ale măduvei osoase sunt fezabile şi, posibil, sigure la aceşti pacienţi. Deşi în aceste studii au fost observate îmbunătăţiri ale simptomelor anginoase, capacităţii de efort, perfuziei tisulare regionale şi funcţiei sistolice ventriculare stângi regionale, nu pot fi trase concluzii ferme cu privire la eficacitate din cauza dimensiunii şi naturii nerandomizate a acestor rapoarte. Experienţa cu revascularizarea transmiocardică cu laser a evidenţiat necesitatea grupurilor de control orbite pentru a controla efectul placebo observat în mod obişnuit la această populaţie de pacienţi.

Efectele G-CSF asupra simptomelor şi perfuziei miocardice au fost investigate la 16 pacienţi cu angină intratabilă.71 Deşi G-CSF a promovat o creştere puternică a numărului de celule progenitoare endoteliale circulante, nu a existat nicio dovadă a perfuziei miocardice îmbunătăţite sau a mişcării peretelui regional îmbunătăţit. Mai mult, doi pacienţi au suferit infarct miocardic, ridicând îngrijorări cu privire la siguranţa G-CSF la această populaţie de pacienţi.71 Orice studii viitoare care investighează rolul G-CSF la astfel de pacienţi ar trebui să utilizeze un regim atent de creştere a dozei. Cu toate acestea, o limitare serioasă a oricărei strategii de mobilizare a celulelor stem la această populaţie de pacienţi poate fi faptul că celulele circulante au acces insuficient la miocardul ischemic.

CARDIOMIOPATIE ISCHEMICĂ, INSUFICIENTĂ CARDIACĂ CRONICĂ

Insuficienţa cardiacă cronică a devenit o epidemie majoră la nivel mondial. Devine evidentă o schimbare fundamentală a etiologiei de bază, în care cea mai frecventă cauză a insuficienţei cardiace nu mai este hipertensiunea sau boala valvulară, ci mai degrabă supravieţuirea pe termen lung după MI.72 Conceptual, înlocuirea ţesutului cicatricial akinetic cu miocard viabil ar trebui să îmbunătăţească funcţia cardiacă şi să împiedice remodelarea progresivă a VS. Cu toate acestea, dintre diferitele indicaţii potenţiale pentru terapia cu celule stem, repararea ţesutului cicatricial poate fi cea mai dificilă. Celulele transplantate se vor confrunta cu o cantitate limitată de sânge şi este posibil să nu primească indiciile de mediu esenţiale pentru diferenţierea în celule vasculare sau cardiomiocite.

Experienţă în studii clinice

Mioblaste scheletice

În urma unui raport de caz inițial73, au fost publicate mai multe studii mici care investighează siguranţa şi fezabilitatea transplantului de mioblast la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică.40,74-79 Celulele au fost injectate fie transepicar dial în timpul grefei bypass coronarian, fie ghidate transendocardic prin cartografiere electromecanică (Tabelul 3-6). O problemă majoră de siguranţă a apărut din aceste studii, şi anume că grefele de mioblast pot reprezenta un substrat aritmogen,

în special după injectarea celulară.80 În ceea ce privește mecanismele unor astfel de efecte proaritmice, s-a propus ca unele mioblaste transplantate fuzionează cu cardiomiocite, generând astfel eterogenitatea spațială a semnalizării Ca2+ la interfața grefă-gazdă.81 În plus, leziunile tisulare şi inflamația locală ar putea juca roluri în majoritatea pereților triculari stângi la nivel global74,82. fracția de ejecție și/sau viabilitatea tisulară au fost raportate după injecțiile cu mioblast. Cu toate acestea, din cauza numărului mic de pacienți, a lipsei de grupuri de control şi a efectului confuz al revascularizării concomitente, nu pot fi trase concluzii semnificative cu privire la eficacitate în acest moment.

Celulele măduvei osoase

Într-un alt studiu pilot, celulele de măduvă osoasă CD 133+ au fost injectate transepicardic în zona de frontieră a infarctului la pacienții supuși grefei by-pass a zonelor miocardice neinjectate (vezi Tabelul 3-6).83,84 Nu au fost observate complicații legate de procedură sau aritmii ventriculare grave. După 6 luni, perfuzia zonei injectate cu celule şi fracția globală de ejecție a ventriculului stâng au fost îmbunătățite. Cu toate acestea, deoarece nu a existat un grup de control, eficacitatea acestei abordări rămâne incertă. În alte două studii, pacienţii cu cardiomiopatie ischemică au fost trataţi cu celule mononucleate neselectate de măduvă osoasă, utilizând tehnica cateterului cu balon stop-flow.85,86 Similar pacienţilor cu IM, procedura pare să fie sigură. În ambele studii au fost raportate îmbunătățiri semnificative ale fracției de ejecție a ventriculului stâng. În special, unul dintre aceste studii a inclus, de asemenea, un grup de pacienți care au primit o perfuzie intracoronară de celule progenitoare circulante derivate din sânge; tratamentul cu aceste celule nu a promovat îmbunătățirea funcției sistolice a ventriculului stâng.85

VIITORUL PREVIZIBIL AL TERAPIEI CARDIOVASCULARE CELULELE STEM

Au fost efectuate o serie de studii clinice mici, în mare parte necontrolate, care explorează siguranţa şi fezabilitatea terapiei cu celule stem. Aceste studii au folosit numeroase tipuri de celule şi preparate diferite, fiecare la un număr mic de pacienți cu diferite stări de boală. Deşi aceste studii clinice au generat multă speranţă, ar trebui să luăm în considerare lecțiile învăţate din traducerea angiogenezei terapeutice în studii clinice, unde aşteptările mari ridicate de studiile deschise nu au fost confirmate de studiile randomizate ulterioare. Susținem să nu se mai efectueze studii care implică un număr mic de pacienți, ci mai degrabă să se efectueze studii clinice controlate de dimensiuni intermediare, dublu-orb, randomizate pentru a stabili efectele terapiei cu celule stem asupra markerilor surogat, cum

ar fi fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, perfuzia miocardică sau capacitatea de efort. Studiile viitoare ar trebui să abordeze probleme procedurale, cum ar fi tipul optim de celule, doza de celule şi momentul transferului celular. Aceste studii pot analiza, de asemenea, obiectivele combinate de morbiditate şi mortalitate, deşi pot fi prea mici pentru a fi concludente în acest sens. În cele din urmă, vor trebui efectuate studii de rezultat.

În special, numărul absolut de celule transplantate nu s-a corelat cu îmbunătăţirile ulterioare ale fracţiei de ejecţie în studiile anterioare post-IM.45,87 Acest lucru se poate datora faptului că numărul de celule perfuzate a fost într-un interval restrâns sau din cauza diferenţelor în capacitatea funcţională a celulelor, cum ar fi capacitatea de a se adăposti şi de a grefa în zona infarctată, de a produce diferenţe, de a suferi paracrieri şi de a suferi diferenţe de transparenţă. în numerele de celule. În mod intrigant, studiile de etichetare celulară indică faptul că mai puţin de 5% din celulele nucleate neselectate ale măduvei osoase sunt reţinute în zona infarctată după livrarea intracoronariană la pacienţi (Fig. 3-5). sau alţi parametri funcţionali

a celulelor. Analizele post-hoc ale bazei de date a studiilor BOOST sugerează că efectele transferului de celule ale măduvei osoase sunt consistente în mai multe subgrupuri definite în funcţie de sex, vârstă, teritoriul infarctului şi timpul de la debutul simptomelor până la reperfuzie.45 Cu toate acestea, subgrupurile de pacienţi care obţin cel mai mare beneficiu din transferul de celule trebuie identificate prospectiv în studiile viitoare (de exemplu, pacienţii care prezintă un simptom mai târziu de reperfuzie cardiacă, care pot fi salvate cu puţin timp după reperfuzie). terapie). În acest sens, datele de la REPAIR-AMI indică faptul că efectele transferului de celule ale măduvei osoase pot fi mai pronunţate la pacienţii cu fracţie de ejecţie ventriculară stângă iniţială mai sever deprimată.46 G-CSF sau alte citokine cu mobilizare a celulelor stem şi/sau proprietăţi cardioprotectoare directe88,89 ar trebui evaluate în continuare ca terapie de transfer de sine stătător sau în combinaţie cu MI. Citokinele ar putea evolua ca o alternativă neinvazivă sau ca un adjuvant la terapia celulară.

Sunt necesare studii randomizate, dublu-orb, cu o putere statistică suficientă pentru a evalua riguros siguranţa şi eficacitatea mioblastelor şi a altor tipuri de celule la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică. Poate fi recomandabil să se limiteze utilizarea transplantului de mioblast la pacienţii cu un cardioverterdefibrilator implantabil. Funcţia de monitorizare a ICD va oferi informaţii critice cu privire la cursul natural al aritmiilor induse de mioblast. Studiile post-mortem indică faptul că doar o mică parte din mioblastele injectate supravieţuiesc în miocardul uman cu cicatrici.90,91 În consecinţă, tratamentele anti-apoptotice preimplantare sau co-injectarea factorilor de creştere angiogenici pot creşte supravieţuirea mioblastelor după transplant. O altă strategie poate implica expresia ectopică a conexinei 43 în mioblaste, ceea ce poate permite cuplarea electrică cu cardiomiocite rezidente.92,93 Având în vedere că beneficiile funcţionale ale transplantului celular au fost observate la animalele cu cardiomiopatie dilatată94, studiile viitoare ar putea dori, de asemenea, să exploreze rolul terapiei celulare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă nonischemică.

Între timp, întrebările fundamentale trebuie abordate experimental. Care este soarta celulelor injectate după transplant? Cât timp supravieţuiesc? Încorporează celulele sau este suficientă retenţia tranzitorie pentru a promova efectele funcţionale? Markerii genetici şi transgenici ar trebui folosiţi pentru a determina angajamentul de descendenţă al celulelor grefate. Tehnicile de etichetare şi imagistică celulară trebuie dezvoltate pentru a urmări soarta celulelor stem la pacienţi şi pentru a corela retenţia şi grefarea celulelor cu rezultatele funcţionale. Dovezile emergente sugerează că celulele transplantate pot interacţiona cu celulele stem cardiace rezidente pentru a le spori potenţialul de regenerare. Care este natura şi relevanţa funcţională a acestei interacţiuni? Poate fi îmbunătăţită capacitatea de regenerare a celulelor stem transplantate prin medicamente, citokine sau abordări de terapie genetică? Strategiile farmacologice şi genetice pot ajuta la creşterea retenţiei celulelor stem, a grefei, diferenţierii şi a capacităţii paracrine.16,95-97 „Sfântul Graal" al terapiei celulare este înlocuirea ţesutului miocardic necrozat sau cicatrizat cu miocite funcţionale care primesc suficient aport de sânge. Deşi tipurile de celule care au fost testate în studiile clinice până acum (de exemplu, celulele măduvei osoase, mioblastele) pot avea un impact favorabil asupra funcţiei sistolice, probabil că nu produc miocard nou. Acest lucru ar trebui să stimuleze cercetările de bază în continuare privind perspectivele tipurilor de celule cu capacitate de transdiferenţiere, cum ar fi celulele ES, celulele stem cardiace rezidente sau celulele stem derivate din măduva osoasă multipotente.

Referinţe

Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P: Moartea, creşterea şi regenerarea miocitelor în hipertrofia şi insuficienţa cardiacă. Circ Res 2003;92:139-50.

Rosenthal N: Vulturul lui Prometeu şi promisiunea celulelor stem. N Engl J Med 2003;349:267-74.

Pariuri AJ, Weissman IL: Plasticitatea celulelor stem adulte. Cell 2004;116:639-48.

Orlic D, Kajstura J, Chimenti S şi colab.: Celulele de măduvă osoasă regenerează miocardul infarct. Nature 2001;410:701-5.

Wollert KC, Drexler H: Aplicaţii clinice ale celulelor stem pentru inimă. Circ Res 2005;96:151-163.

Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM şi colab: Fusion of bone-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. Nature 2003;425:968-73.

Nygren JM, Jovinge S, Breitbach M, et al: Celulele hematopoietice derivate din măduva osoasă generează cardiomiocite la o frecvenţă scăzută prin fuziunea celulară, dar nu prin transdiferenţiere. Nat Med. 2004;10:494-501.

Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, et al: Celulele stem hematopoietice nu se diferenţiază în miocite cardiace în infarctele miocardice. Natură. 2004;428:664-8.

Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL şi colab.: Celulele stem hematopoietice adoptă sortimente hematopoietice mature în miocardul ischemic. Nature 2004;428:668-73.

Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T şi colab.: Implantarea celulelor mononucleare ale măduvei osoase în miocardul ischemic îmbunătăţeşte perfuzia colaterală şi funcţia regională prin alimentarea laterală cu angioblaste, liganzi angiogeni şi citokine. Circulaţie. 2001;104:1046-52.

Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL: „Celulele progenitoare endoteliale" din sângele periferic sunt derivate din monocite/macrofage şi secretă factori de creştere angiogenici. Tiraj 2003;107:1164-9.

Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS şi colab.: Celulele stromale derivate din măduvă exprimă gene care codifică un spectru larg de citokine arteriogenice şi promovează arteriogeneza in vitro şi in vivo prin mecanisme paracrine. Circ Res 2004;94:678-85.

Dimmeler S, Zeiher AM, Schneider MD: Dezlănţuieşte-mi inima: fundamentele ştiinţifice ale reparaţiei cardiace. J Clin Invest 2005; 115:572-83.

Urbich C, Dimmeler S: Celulele progenitoare endoteliale: Caracterizare şi rol în biologia vasculară. Circ Res 2004;95: 343-53.

Pittenger MF, Martin BJ: Celulele stem mezenchimale şi potenţialul lor ca terapie cardiacă. Circ Res 2004;95:9-20.

Mangi AA, Noiseux N, Kong D şi colab.: Celulele stem mezenchimale modificate cu Akt previn remodelarea şi restabileşte performanţa inimilor infarctate. Nat Med 2003;9:1195-201.

Dai W, Hale SL, Martin BJ şi colab: Transplant alogen de celule stem mezenchimale în miocardul de şobolan postinfarct: efecte pe termen scurt şi lung. Tiraj 2005;112:214-23.

Wollert KC, Drexler H: Celulele stem mezenchimale pentru infarctul miocardic: Promisiuni şi capcane. Tiraj 2005;112:151-3.

Leobon B, Garcin I, Menasche P şi colab.: Mioblastele transplantate în miocardul infarctat la şobolan sunt izolate funcţional de gazda lor. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:7808-11.

Dowell JD, Rubart M, Pasumarthi KB şi colab: Myocyte and myogenic stem cell transplantation in the heart. Cardiovasc Res 2003;58:336-50.

Hierlihy AM, Seale P, Lobe CG şi colab.: Inima postnatală conţine o populaţie de celule stem miocardice. FEBS Lett 2002;530: 239-43.

Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D şi colab.: Celulele stem cardiace adulte sunt multipotente şi susţin regenerarea miocardică. Cell 2003;114:763-76.

Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD şi colab.: Celulele progenitoare cardiace din miocardul adult: Homing, diferenţiere şi fuziune după infarct. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:12313-8.

Martin CM, Meeson AP, Robertson SM şi colab.: Expresia persistentă a transportorului casetei de legare ATP, Abcg2, identifică celulele SP cardiace în inima în curs de dezvoltare şi adultă. Dev Biol 2004;265:262-75.

Messina E, De Angelis L, Frati G şi colab.: Izolarea şi extinderea celulelor stem cardiace adulte din inima umană şi murină. Circ Res 2004;95:911-21.

Yoon YS, Wecker A, Heyd L şi colab.: Celulele stem multipotente noi extinse clonal din măduva osoasă umană regenerează miocardul după infarctul miocardic. J Clin Invest 2005;115:326-38.

Mouquet F, Pfister O, Jain M, et al: Restaurarea celulelor progenitoare cardiace după infarctul miocardic prin autoproliferare şi homing selectiv a celulelor stem derivate din măduva osoasă. Circ Res 2005;97:1090-2.

Kehat I, Khimovich L, Caspi O, şi colab: Integrarea electromecanică a cardiomiocitelor derivate din celule stem embrionare umane. Nat Biotechnol 2004;22:1282-9.

Menard C, Hagege AA, Agbulut O şi colab.: Transplantul de celule stem embrionare de şoarece cardiace la miocardul de oaie infarctată: un studiu preclinic. Lancet 2005;366: 1005-12.

Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML: Răspunsul inflamator în infarctul miocardic. Cardiovasc Res 2002;53: 31-47.

Strauer BE, Brehm M, Zeus T, şi colab.: Repararea miocardului infarctat prin transplant autolog de celule de măduvă osoasă mononucleară intracoronară la om. Tiraj 2002;106:1913-8.

Barbash IM, Chouraqui P, Baron J şi colab.: Livrarea sistemică a celulelor stem mezenchimale derivate din măduva osoasă către miocardul infarct: fezabilitate, migraţie celulară şi distribuţie corporală. Tiraj 2003;108:863-8.

Aicher A, Brenner W, Zuhayra M şi colab: Evaluarea distribuţiei tisulare a celulelor progenitoare endoteliale umane transplantate prin marcare radioactivă. Tiraj 2003;107:2134-9.

Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP şi colab.: Monitorizarea celulelor măduvei osoase în interiorul miocardului uman infarct. Tiraj 2005;111:2198-2202.

Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al: Celulele de măduvă osoasă mobilizate repară inima infarctată, îmbunătăţind funcţia şi supravieţuirea. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:10344-9.

Ohtsuka M, Takano H, Zou Y şi colab.: Terapia cu citokine previne remodelarea şi disfuncţia ventriculului stâng după infarctul miocardic prin neovascularizare. FASEB J 2004;18: 851-3.

Minatoguchi S, Takemura G, Chen XH şi colab.: Accelerarea procesului de vindecare şi regenerarea miocardică pot fi importante ca mecanism de îmbunătăţire a funcţiei cardiace şi remodelare prin tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite postinfarct. Tiraj 2004;109:2572-80.

Harada M, Qin Y, Takano H şi colab.: G-CSF previne remodelarea cardiacă după infarctul miocardic prin activarea căii Jak-Stat în cardiomiocite. Nat Med 2005;11:305-11.

Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al: Transendocardial, transplant autologe de celule de măduvă osoasă pentru insuficienţă cardiacă ischemică cronică severă. Circulation 2003;107:2294-302.

Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O şi colab.: Transplantul venos transcoronar percutanat al mioblastelor scheletice autologe în tratamentul afectarii contractilităţii miocardice post-infarct: studiul POZNAN. Eur Heart J 2005;26:1188-95.

Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H şi colab.: potenţialul terapeutic al celulelor progenitoare endoteliale extinse ex vivo pentru ischemia miocardică. Tiraj 2001;103:634-7.

Kawamoto A, Tkebuchava T, Yamaguchi J şi colab.: Transplantul intramiocardic al celulelor progenitoare endoteliale autologe pentru neovascularizarea terapeutică a ischemiei miocardice. Circulaţie 2003;107:461-8.

Assmus B, Schachinger V, Teupe C şi colab: Transplant of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarct (TOPCARE-AMI). Tiraj 2002; 106:3009-17.

Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, şi colab: Capacitatea de regenerare experimentală şi clinică a celulelor măduvei osoase umane după infarctul miocardic. Circ Res 2004;95:742-8.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, şi colab.: Transfer intracoronar autologe de celule de măduvă osoasă după infarct miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet 2004; 364:141-8.

Schachinger V, Erbs S, Elsasser A şi colab.: Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2006;355:1210-21.

Janssens S, Dubois C, Bogaert J şi colab.: Transfer autolog de celule stem derivate din măduva osoasă la pacienţii cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: studiu dublu-orb, randomizat, controlat. Lancet. 2006;367:113-21.

Lunde K, Solheim S, Aakhus S şi colab.: Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare de măduvă osoasă în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2006;355:1199-209.

Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al: Transplantul de celule progenitoare şi îmbunătăţirea regenerării în infarctul miocardic acut: Rezultatele finale de un an ale studiului TOPCARE-AMI. J Am Coll Cardiol 2004;44:1690-9.

Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, şi colab.: Transfer intracoronar de celule ale măduvei osoase după infarctul miocardic: date de urmărire de optsprezece luni din studiul randomizat, controlat BOOST (transferul măduvei osoase pentru a îmbunătăţi regenerarea infarctului cu elevaţie ST). Tiraj 2006;113:1287-94.

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, şi colab: Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu stenting coronarian pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2001;344: 1895-903.

Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al: Comparaţia angioplastiei cu stentarea, cu sau fără abciximab, în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2002;346:957-66.

Schaefer A, Meyer GP, Fuchs M, şi colab.: Impactul transferului de celule intracoronare a măduvei osoase asupra funcţiei diastolice la pacienţii după infarct miocardic acut: Rezultatele studiului BOOST. Eur Heart J 2006;27:929-35.

Chen SL, Fang WW, Ye F şi colab.: Efectul asupra funcţiei ventriculare stângi a transplantului intracoronar de celule stem mezenchimale autologe de măduvă osoasă la pacienţii cu infarct miocardic acut. Am J Cardiol 2004;94:92-5.

Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM şi colab: Injectarea arterială intra-coronară a celulelor stromale mezenchimale şi microinfarctul la câini. Lancet 2004;363:783-4.

Bartunek J, Vanderheyden M, Vandekerckhove B, şi colab: Injectarea intracoronară a celulelor progenitoare ale măduvei osoase îmbogăţite cu CD133 favorizează recuperarea cardiacă după un infarct miocardic recent: fezabilitate şi siguranţă. Circulation 2005;112(9 Suppl):I178-83.

Mansour S, Vanderheyden M, De Bruyne B, şi colab: Livrarea intracoronară a celulelor stem hematopoietice de măduvă osoasă şi pierderea luminală a arterei legate de infarct la pacienţii cu infarct miocardic recent. J Am Coll Cardiol 2006;47:1727-30.

Kang HJ, Kim HS, Zhang SY şi colab.: Efectele perfuziei intracoronare de celule stem din sângele periferic mobilizate cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite asupra funcţiei sistolice ventriculare stângi şi restenoză după stentarea coronariană în infarctul miocardic: studiul clinic randomizat cu celule MAGIC. Lancet 2004;363:751-6.

Chakraborty A, Hentzen ER, Seo SM, Smith CW: factorul de stimulare a coloniilor de granulocite promovează aderenţa neutrofilelor. Am J Physiol Cell Physiol 2003;284:C103-10.

Ince H, Petzsch M, Kleine HD şi colab.: Conservarea de la remodelarea ventriculară stângă prin revascularizare integrată frontal şi eliberarea celulelor stem în evoluţia infarctului miocardic acut prin utilizarea factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (FIRSTLINE-IMA). Tiraj 2005;112:3097-106.

de Muinck ED, Simons M: Apelarea la rezerve: factorul de creştere care stimulează colonia de granulocite în repararea cardiacă. Tiraj 2005;112:3033-5.

Valgimigli M, Rigolin GM, Cittanti C şi colab.: Utilizarea factorului de stimulare a granulocitelor în timpul infarctului miocardic acut pentru a îmbunătăți mobilizarea celulelor stem din măduva osoasă la om: profil de siguranță clinică și angiografică. Eur Heart J 2005;26:1838-45.

Zohlnhofer D, Ott I, Mehilli J şi colab.: Mobilizarea celulelor stem prin factor de stimulare a coloniilor de granulocite la pacienţii cu infarct miocardic acut: un studiu controlat randomizat. JAMA 2006;295:1003-10.

Fuchs S, Baffour R, Zhou YF şi colab.: Livrarea transendocardică a măduvei osoase autologe îmbunătățește perfuzia colaterală și funcția regională la porcii cu ischemie miocardică experimentală cronică. J Am Coll Cardiol 2001;37:1726-32.

Fuchs S, Satler LF, Kornowski R, şi colab.: Injecţie miocardică în măduvă osoasă autologă pe bază de cateter la pacienţii fără opţiune cu boală coronariană avansată: un studiu de fezabilitate. J Am Coll Cardiol 2003;41:1721-4.

Heil M, Ziegelhoeffer T, Mees B, Schaper W: O perspectivă diferită asupra rolului celulelor stem din măduva osoasă în creșterea vasculară: măduva osoasă oferă software, nu hardware. Circ Res 2004;94:573-4.

Losordo DW, Dimmeler S: Angiogeneza terapeutică şi vasculogeneza pentru boala ischemică: Partea I: Citokine angiogene. Tiraj 2004;109:2487-91.

Hamano K, Nishida M, Hirata K şi colab.: Implantarea locală a celulelor autologe de măduvă osoasă pentru angiogeneza terapeutică la pacienţii cu boală cardiacă ischemică: studiu clinic şi rezultate preliminare. Jpn Circ J 2001;65:845-7.

Tse HF, Kwong YL, Chan JK şi colab.: Angiogeneza în miocardul ischemic prin implantarea celulelor mononucleare de măduvă osoasă autologă intramiocardică. Lancet 2003;361:47-9.

Saririan M, Eisenberg MJ: Revascularizarea miocardică cu laser pentru tratamentul bolii coronariene în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol 2003;41:173-83.

Hill JM, Syed MA, Arai AE şi colab.: Rezultate şi riscuri ale factorului de stimulare a coloniilor de granulocite la pacienţii cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2005;46:1643-8.

Gheorghiade M, Bonow RO: Insuficienţa cardiacă cronică în Statele Unite: O manifestare a bolii coronariene. Circulation 1998;97:282-9.

Menasche P, Hagege AA, Scorsin M, et al: Myoblast transplantation for heart failure. Lancet 2001;357:279-80.

Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT şi colab: Transplant de mioblast scheletic autolog pentru disfuncţia ventriculară stângă postinfarct severă. J Am Coll Cardiol 2003;41:1078-83.

Herreros J, Prosper F, Perez A, şi colab.: Injecţie intramiocardică autologă de celule stem derivate din muşchiul scheletic cultivate la pacienţii cu infarct miocardic non-acut. Eur Heart J 2003;24:2012-20.

Siminiak T, Kalawski R, Fiszer Det al: Transplantul de mioblast scheletic autolog pentru tratamentul leziunii miocardice postinfarct: studiu clinic de fază I cu 12 luni de urmărire. Am Heart J 2004;148:531-7.

Chachques JC, Herreros J, Trainini J şi colab.: Ser uman autolog pentru cultura celulară evită implantarea de defibrilatoare cardioverter în cardiomioplastia celulară. Int J Cardiol. 2004;95, Suppl I:29-33.

Smits PC, van Geuns RJ, Poldermans D, et al: Injectarea intramiocardică pe bază de cateter a mioblastelor scheletice autologe ca tratament primar al insuficienţei cardiace ischemice: experienţă clinică cu urmărire de şase luni. J Am Coll Cardiol 2003;42:2063-9.

Dib N, Michler RE, Pagani FD şi colab: Siguranţa şi fezabilitatea transplantului de mioblast autolog la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică: urmărire pe patru ani. Circulaţie. 2005;112: 1748-55.

Menasche P: Transplant celular: obstacole rămase înainte de utilizarea clinică pe scară largă. Curr Opin Cardiol 2004;19:154-61.

Rubart M, Soonpaa MH, Nakajima H, Field LJ: Tranzitorii de calciu intracelular spontan şi evocat în miocite derivate de la donator după transplantul de mioblast intracardiac. J Clin Invest 2004;114:775-83.

Makkar RR, Lill M, Chen PS: Terapia cu celule stem pentru repararea miocardică: este aritmogenă? J Am Coll Cardiol 2003;42:2070-2.

Stamm C, Westphal B, Kleine HD şi colab: Transplant autolog de celule stem de măduvă osoasă pentru regenerarea miocardică. Lancet 2003;361:45-6.

Stamm C, Kleine HD, Westphal B şi colab: CABG şi transplant de celule stem de măduvă osoasă după infarct miocardic. Thorac Cardiovasc Surg 2004;52:152-8.

Assmus B, Honold J, Schachinger V, şi colab: Transcoronary transplant of progenitor cells after myocardial infarct. N Engl J Med 2006;355:1222-32.

Strauer BE, Brehm M, Zeus T şi colab.: Regenerarea muşchiului cardiac infarct uman prin transplantul de celule de măduvă osoasă autologă intracoronară în boala coronariană cronică: Studiul IACT. J Am Coll Cardiol 2005;46:1651-8.

Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B şi colab.: Remodelarea infarctului după tratamentul cu celule progenitoare intracoronare la pacienţii cu infarct miocardic acut (TOPCARE-AMI): Perspective mecaniciste din imagistica prin rezonanţă magnetică cu contrast în serie. Tiraj 2003;108:2212-8.

Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J şi colab.: Un efect protector nou al eritropoietinei în inima infarctată. J Clin Invest 2003;112: 999-1007.

Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, et al: Eritropoietina reglează celulele progenitoare endoteliale. Blood 2004;103:921-6.

Hagege AA, Carrion C, Menasche P şi colab: Viabilitatea şi diferenţierea grefelor mioblastice scheletice autologe în cardiomiopatia ischemică. Lancet 2003;361:491-2.

Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A şi colab.: Mioblaste scheletice autologe transplantate la miocard afectat de ischemie la om: Analiza histologică a supravieţuirii şi diferenţierii celulelor. J Am Coll Cardiol 2003;41:879-88.

Reinecke H, Minami E, Virag JI, Murry CE: Transferul genetic al conexinei 43 în muşchiul scheletic. Hum Gene Ther 2004;15: 627-36.

Abraham MR, Henrikson CA, Tung L şi colab.: Ingineria antiaritmică a mioblastelor scheletice pentru transplantul cardiac. Circ Res 2005;97:159-67.

Pouly J, Hagege AA, Vilquin JT şi colab.: Eficacitatea funcţională a transplantului de mioblast scheletic se extinde la cardiomiopatia nonischemică? Tiraj 2004;110:1626-31.

Miyagawa S, Sawa Y, Taketani S, et al: Terapia de regenerare miocardică pentru insuficienţa cardiacă: factorul de creştere a hepatocitelor îmbunătăţeşte efectul cardiomioplastiei celulare. Tiraj 2002;105: 2556-61.

Kawamoto A, Murayama T, Kusano K şi colab: Efectul sinergic al mobilizării măduvei osoase şi al terapiei genice a factorului de creştere a endoteliului vascular-2 în ischemia miocardică. Tiraj 2004;110:1398-405.

Gnecchi M, He H, Liang OD şi colab: Acţiunea paracrină reprezintă o protecţie marcată a inimii ischemice de către celulele stem mezenchimale modificate cu Akt. Nat Med 2005;11:367-8.

Capitolul 4

Procesul de revizuire a reglementărilor pentru noi

Dispozitive cardiovasculare

Neal I. Muni şi Bram D. Zuckerman

CUPRINS CAPITOLUL

Istoricul de reglementare al revizuirii dispozitivului Riscul, beneficiul şi ciclul de viaţă al produsului 73

Procesul 67 Asigurarea siguranţei dispozitivelor comercializate 74

Raportul templului şi evoluţia dispozitivului Concluzia 75

Procesul de reglementare 70

Dezvoltarea dispozitivelor cardiovasculare a avansat semnificativ în ultimul deceniu, cu o creştere remarcabilă a varietăţii şi complexităţii dispozitivelor disponibile şi a testelor de diagnosticare pentru bolile cardiace. Evaluarea siguranţei şi eficacităţii cardiovasculare este o sarcină multidimensională provocatoare, multe grupuri având roluri importante în acest proces. În calitate de agenţie de reglementare cheie însărcinată să revizuiască şi să aprobe dispozitivele din Statele Unite, Centrul pentru Dispozitive şi Sănătate Radiologică al Food and Drug Administration (CDRH) are un rol esenţial, dar nu exclusiv, în aducerea pe piaţă a dispozitivelor medicale noi. Este vital ca FDA să interacţioneze eficient cu comunitatea clinică, industria şi publicul în fiecare etapă a ciclului de viaţă al dispozitivului medical pentru a lua deciziile necesare privind riscurile şi beneficiile pentru a ajuta la dezvoltarea dispozitivului.

Acest capitol va oferi o introducere în procesul de revizuire reglementară a noilor dispozitive cardiovasculare, inclusiv provocările speciale cu care se confruntă reglementarea tratamentelor cu dispozitive în comparaţie cu medicamentele. Capitolul se va concentra şi pe evoluţia procesului de reglementare a dispozitivelor în ultimii 10 ani şi va include subiecte speciale de interes pentru medicul practicant, inclusiv utilizarea „off-label" a dispozitivelor cardiovasculare, precum şi responsabilităţile cardiologilor de a asigura siguranţa şi eficacitatea terapiilor cu dispozitive.

ISTORIC DE REGLEMENTARE AL PROCESULUI DE REVISIARE A DISPOZITIVULUI

Deşi dispozitivele medicale au fost reglementate de guvernul SUA de la adoptarea Legii federale pentru alimente, medicamente şi cosmetice („Actul") în 1938, autoritatea FDA s-a limitat la identificarea şi luarea de măsuri împotriva dispozitivelor simulate, inclusiv scoaterea lor de pe piaţă. Cu toate acestea, în următorii 40 de ani, limitările acestei abordări au devenit evidente odată cu complexitatea tot mai mare a tehnologiei dispozitivelor şi cu identificarea problemelor majore legate de siguranţă cu dispozitivele medicale cu risc mai mare, cum ar fi stimulatoarele cardiace şi valvele cardiace. Ca urmare a acestei recunoaşteri sporite a complexităţii dispozitivului şi a preocupărilor legate de siguranţă, Congresul SUA, cu asistenţa experţilor medicali independenţi, a revizuit în detaliu legile existente privind dispozitivele şi a iniţiat o modificare a mandatului de reglementare al FDA pentru dispozitivele medicale. Congresul a înţeles importanţa promovării inovării tehnologice continue, dar cu garanţii îmbunătăţite pentru a proteja publicul de un nivel nerezonabil de

risc.1 Odată cu aprobarea Amendamentelor privind dispozitivele medicale la Act în 1976, FDA a primit în mod oficial autoritatea de a evalua siguranţa şi eficacitatea dispozitivului ca o condiţie prealabilă pentru aprobarea de comercializare.

Aşa cum sunt definite în principiu de lege, dispozitivele sunt (1) instrumente, aparate, implanturi sau reactivi in vitro destinate utilizării în diagnosticarea, vindecarea, atenuarea, tratamentul sau prevenirea unei boli sau afecţiuni; şi/sau (2) intenţionează să afecteze structura sau orice funcţie a organismului care nu îşi realizează utilizarea intenţionată prin acţiune chimică şi care nu este dependentă de a fi metabolizată pentru atingerea scopurilor sale principale vizate? Abordările privind evaluarea clinică şi revizuirea dispozitivelor medicale trebuie să ia în considerare utilizarea diagnostică sau terapeutică pentru care este destinat dispozitivul, caracteristicile tehnologice ale dispozitivului şi nivelul de risc potenţial inerent dispozitivului.

Sistemul de clasificare a dispozitivelor medicale

Sistemul de clasificare a dispozitivelor medicale este o schemă de clasificare bazată pe riscuri. Acesta formează baza procesului de revizuire a dispozitivelor FDA şi este unic pentru dispozitive; evaluarea medicamentelor nu are un sistem de clasificare paralel şi, în schimb, utilizează un proces mai uniform. Amendamentele privind dispozitivele medicale din 1976 au creat trei niveluri separate de clasificare pentru dispozitivele medicale, bazate pe nivelul de risc clinic al dispozitivului. Clasa I reprezintă un dispozitiv cu risc minim a cărui siguranţă şi eficacitate sunt bine stabilite. Dispozitivele de clasa II reprezintă un risc intermediar şi necesită adesea „controale speciale", cum ar fi etichetarea, pentru a asigura o utilizare sigură şi eficientă. Dispozitivele de clasa III sunt dispozitive cu risc semnificativ, evaluarea riscului fiind bazată nu numai

fFDC Act" 21 USC § 201(h).

asupra caracteristicilor dispozitivului dar şi a probabilităţii de morbiditate sau mortalitate asociată. Exemplele de dispozitive cardiovasculare de clasa III includ majoritatea dispozitivelor implantabile, cum ar fi stenturile intracoronare, stimulatoarele cardiace şi dispozitivele de asistenţă ventriculară stângă. Alte dispozitive, inclusiv echipamente de diagnostic cardiac, cum ar fi dispozitivele electrocardiografice computerizate, sunt considerate a fi cu risc intermediar (clasa II).2 Dispozitivele de clasa I sunt considerate cu risc minim şi sunt scutite de revizuirea înainte de comercializare dacă sunt pentru aceeaşi utilizare şi sunt compuse din aceeaşi tehnologie ca şi alte dispozitive comercializate legal. Un exemplu de dispozitiv cardiovascular de clasa I este un scaun cardiac, conceput pentru o postură adecvată pentru tratamentul cardiac şi pulmonar.

Orice dispozitiv care a fost în distribuţie comercială înainte de aprobarea Amendamentelor privind dispozitivele medicale din 1976 este considerat un dispozitiv preamendament şi a fost efectiv „bunește", fiind atribuit clasei cel mai puţin reglementate care a permis o asigurare rezonabilă a siguranţei şi eficacităţii. Cu excepţia cazului în care FDA a luat măsuri

de reglementare specifice pentru a reclasifica un dispozitiv de preamendament, acesta este permis să rămână pe piaţă.

Căi pentru revizuirea reglementărilor

— # ** *

a Dispozitivelor Cardiovasculare

Primul pas în procesul de evaluare a dispozitivului este determinarea nivelului de clasificare al dispozitivului pe baza cerinţelor sale de reglementare. Pe baza clasificării dispozitivului, un producător de dispozitive medicale ar urma de obicei oricare dintre cele două căi de reglementare cheie, transmiterea notificării înainte de comercializare „510(k)" sau transmiterea unei cereri de aprobare înainte de comercializare (PMA), demonstrată în Figura 4-1.

510(k) Notificare înainte de introducere pe piaţă

Amendamentele privind dispozitivele medicale din 1976 au adăugat o dispoziţie de notificare înainte de introducere pe piaţă la Secţiunea 510 din Legea pentru alimente, medicamente şi produse cosmetice (secţiunea 510[k]), care impune ca fiecare firmă să îşi înregistreze unitatea de producţie la FDA şi să trimită un 510(k) pentru revizuire înainte de introducere pe piaţă. Primul pas în procesul de evaluare 510(k) este de a compara dispozitivul cu dispozitivele existente, comercializate din clasa I sau II (numite dispozitive predicate) în ceea ce priveşte utilizarea, tehnologia şi performanţa intenţionate. Dacă noul dispozitiv poate fi demonstrat că este în mod substanţial echivalent cu dispozitivul predicat, că este cel puţin la fel de sigur şi eficient, este autorizat pentru comercializare de către FDA. FDA are o cerinţă statutară de 90 de zile pentru a revizui şi a face o determinare a autorizaţiei de comercializare. Producătorul trebuie să primească o scrisoare de la FDA care să îi permită să comercializeze dispozitivul înainte de distribuirea comercială a dispozitivului în Statele Unite.

Majoritatea dispozitivelor medicale autorizate pentru comercializare în Statele Unite au făcut acest lucru prin intermediul 510(k) pre-piaţă

procesul de notificare. De exemplu, în 2004, un total de 3635 de notificări iniţiale 510(k) înainte de introducere pe piaţă au fost primite de către agenţie, în comparaţie cu 54 de cereri originale PMA.3 Aproximativ 10% până la 15% din depunerile 510(k) conţin date de performanţă clinică. De exemplu, manşetele neinvazive pentru tensiune arterială (NIBP) sunt considerate dispozitive cu risc intermediar sau clasa II. În timp ce noile dispozitive NIBP necesită o validare adecvată prin teste clinice şi pe banc, o modificare a unui dispozitiv NIBP autorizat anterior poate să nu necesite revalidare cu teste clinice, în funcţie de natura modificării, cu excepţia cazului în care producătorul intenţionează să îl comercializeze cu o nouă indicaţie de utilizare sau o nouă tehnologie fundamentală. Cu toate acestea, alte dispozitive cardiovasculare clasificate ca dispozitive de clasa II, cum ar fi dispozitivele de

protecţie intravasculară embolică, necesită evaluări ale performanţei clinice pentru a determina echivalenţa substanţială.

Cerere de aprobare înainte de comercializare

Spre deosebire de dispozitivele de clasa I şi II care sunt supuse procesului de revizuire 510(k), revizuire de marketing pentru risc mai mare, dispozitivele de clasa III trebuie să treacă prin calea de reglementare a Aprobarii înainte de piaţă (PMA). Calea PMA se aplică dispozitivelor care: (1) susţin sau susţin viaţa; (2) au o importanţă substanţială în prevenirea afectarii sănătăţii umane; şi (3) prezintă un potenţial risc nerezonabil de îmbolnăvire sau rănire.2 *

Ca o condiţie pentru aprobarea FDA a unei cereri PMA, un producător trebuie să demonstreze o asigurare rezonabilă a siguranţei şi eficacităţii unui dispozitiv în ceea ce priveşte indicaţiile de utilizare. Pentru dispozitivele cardiovasculare clasificate ca dispozitive de clasa III, cum ar fi stimulatoarele cardiace, stenturile intracoronare şi dispozitivele de suport circulator, pentru a numi câteva, demonstrarea siguranţei şi eficacităţii dispozitivului necesită aproape întotdeauna date de performanţă clinică pentru a sta la baza aprobării produsului. În determinarea siguranţei şi eficacităţii unui dispozitiv de clasa III, unii dintre factorii luaţi în considerare de FDA includ utilizarea prevăzută a dispozitivului; populaţia căreia este destinat dispozitivul; fiabilitatea dispozitivului; şi riscul utilizării dispozitivului în comparaţie cu beneficiul probabil suportat de utilizarea dispozitivului. Pentru a determina siguranţa şi eficacitatea produsului, agenţia se bazează pe dovezi ştiinţifice valide?

Scopul principal al revizuirii dispozitivului FDA este de a evalua în mod corespunzător utilitatea clinică a dispozitivului, pe baza profilului de risc şi beneficiu, pentru a determina siguranţa şi eficacitatea produsului. FDA are o cerinţă statutară de a revizui o cerere de PMA într-un total de 180 de zile. După cum va fi discutat în continuare în acest capitol, interpretarea de către FDA a dovezilor ştiinţifice valide pentru aprobarea dispozitivelor medicale a devenit mai riguroasă pentru dispozitivele cardiovasculare în ultimul deceniu, încorporând o utilizare mai mare a studiilor randomizate, controlate şi chiar orbite, atunci când este cazul (vezi Capitolul 1).

*21 CFR, Partea 814.

121 CFR § 860.7(c)(2) dovezi ştiinţifice valide sunt definite ca „dovezi din investigaţii bine controlate, studii parţial controlate, studii şi studii obiective fără controale corelate, istorice de caz bine documentate conduse de experţi calificaţi şi rapoarte de experienţă umană semnificativă cu un dispozitiv comercializat, din care se poate concluziona în mod echitabil şi rezonabil de către experţi în siguranţă că există o asigurare echitabilă şi rezonabilă a siguranţei efective şi rezonabile de către experţi calificaţi. un dispozitiv în condiţiile sale de utilizare."

Adaptat după: Foy JR, Muni NI: Regulatory considerations for drug-eluting stents. În Stone GW (ed.): Textbook of Coronary Stenting, în presă.

Exceptarea dispozitivelor de investigaţie

Studiile clinice efectuate în Statele Unite folosind dispozitive care prezintă un risc semnificativ pentru subiecţii umani (majoritatea dispozitivelor de clasa II şi toate dispozitivele de clasa III) sunt efectuate în temeiul unei scutiri aprobate de FDA, numită Excepţie pentru dispozitive investigative (IDE). Aprobarea FDA a unei aplicaţii IDE oferă producătorului permisiunea de a efectua un studiu clinic al unui dispozitiv de investigare (sau un dispozitiv aprobat pentru indicaţii neaprobate) pe pacienţi din Statele Unite, pentru a sprijini siguranţa şi eficacitatea dispozitivului. Conform reglementărilor FDA, scopul IDE este de a „încuraja … descoperirea şi dezvoltarea de dispozitive utile destinate uzului uman, protejând în acelaşi timp sănătatea publică şi asigurând că investigaţiile clinice sunt efectuate într-o manieră sigură şi etică."4 Datele clinice obţinute dintr-un studiu în cadrul unui IDE aprobat pot fi apoi utilizate pentru a sprijini o aplicaţie 510(k) sau PMA, în funcţie de calea necesară pentru marketing.

Diferenţe în reglementarea dispozitivelor şi a medicamentelor

Există diferenţe semnificative în reglementarea dispozitivelor şi medicamentelor de către FDA, în mare parte rezultatul a doi factori principali (1) diferenţe în caracteristicile şi utilizarea dispozitivelor şi a terapiilor medicamentoase; şi (2) diferenţe în mandatul de reglementare acordat FDA de către Congresul SUA. Tabelul 4-1 oferă o comparaţie a diferenţelor cheie în dezvoltarea dispozitivului şi a medicamentelor. Diferenţele, aşa cum sunt enumerate în tabel, afectează foarte mult modul în care dispozitivele sunt evaluate în comparaţie cu medicamentele, inclusiv factorii legaţi de dispozitiv, precum şi cei legaţi de populaţie. De o importanţă majoră, deoarece un studiu clinic dublu-orb nu este posibil pentru multe terapii cu dispozitive cardiovasculare din cauza caracteristicilor fizice ale dispozitivului, potenţialul de părtinire a pacientului şi a medicului de a confunda rezultatul studiului este crescut. De exemplu, în cazul studiului REMATCH, în care pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal au fost randomizaţi la terapie cu dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă (LVAD) sau optim

braţele de management medical4, studiul nu a putut fi orbit din motive evidente. Incapacitatea de a orbeşte studiile clinice contrastează cu paradigma acceptată a studiilor dublu-orb, controlate cu placebo pentru terapiile medicamentoase.

Multe studii de dispozitiv necesită o fază de „roll-in", datorită îmbunătăţirii rezultatelor legate de timp în utilizarea dispozitivului, ca urmare a curbei de învăţare a medicului. De exemplu, multe teste de noi dispozitive de asistenţă chirurgicală robotică şi dispozitive de protecţie intravasculară embolică includ faze de rulare, astfel încât schimbările în competenţa medicului cu utilizarea unei noi tehnologii pot fi evaluate în raport cu impactul lor asupra performanţei clinice. Nu există un fenomen comparabil al curbei de învăţare pentru administrarea medicamentelor. În plus, populaţiile de primitori pentru majoritatea dispozitivelor cardiovasculare sunt proporţional mai mici în comparaţie cu multe terapii

medicamentoase (de exemplu, dispozitive de asistenţă circulatorie pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă în comparaţie cu terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei), reducând grupul de probe eligibile pentru un studiu clinic şi necesitând studii mai mici cu dispozitive în comparaţie cu studiile cu medicamente.

Diferenţele semnificative în reglementările FDA afectează modul în care sunt evaluate dispozitivele şi medicamentele. Pentru terapiile medicamentoase, procesul de aprobare începe cu testarea preliminară a unui nou produs pe animale, urmată de depunerea unei cereri de investigaţie pentru medicamente noi (IND). Testarea clinică a unui medicament experimental are loc de obicei în etape, spre deosebire de evaluarea dispozitivului. Studiile de fază I, care testează metabolismul şi siguranţa noului medicament la un număr mic de voluntari sănătoşi, sunt efectuate iniţial. Ulterior, au loc studii de fază II, în general studii de doză pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea în populaţia de pacienţi, şi în cele din urmă sunt finalizate studii pivot de fază III mai mari care evaluează siguranţa şi eficacitatea într-o populaţie de pacienţi mai mare şi mai eterogenă. Datele din aceste studii sunt transmise FDA într-o Cerere de Medicament Nou (NDA), solicitând aprobarea de comercializare a medicamentului experimental. FDA necesită de obicei cel puţin două studii de fază III randomizate, controlate, pivot, pentru aprobarea medicamentelor, în comparaţie cu un singur studiu pentru terapiile cu dispozitive. Studiile post-aprobare, în fază târzie (studii de fază IV, registre de siguranţă, studii de eficacitate) sunt adesea efectuate pentru a evalua efectul produsului în diferite subpopulaţii şi la doze sau indicaţii diferite, precum şi profilul său de beneficiu şi risc pe termen lung. Procesul de evaluare post-omologare a dispozitivului este discutat într-o secţiune următoare.

Diferenţele dintre reglementările privind dispozitivele din SUA faţă de cele europene

Conceptul unui sistem unic al Uniunii Europene (UE) de reglementare a dispozitivelor medicale este relativ nou şi încă în evoluţie. Spre deosebire de o singură agenţie din Statele Unite, însărcinată cu aplicarea cerinţelor de reglementare pentru notificarea înainte de introducere pe piaţă şi aprobarea înainte de comercializare a dispozitivelor medicale, UE se bazează în prezent pe un sistem de organisme notificate pentru autorizarea de comercializare a dispozitivelor medicale. Conformitatea între diferitele organisme notificate, desemnate şi monitorizate de autorităţile naţionale din cadrul UE, este ghidată de trei directive principale.5 Organismele notificate sunt responsabile de efectuarea inspecţiilor de reglementare ale producătorilor de dispozitive medicale şi ale produselor acestora în conformitate cu fiecare dintre cele trei directive, dar directivele nu sunt obligatorii din punct de vedere juridic pentru statele membre. Directivele definesc cerinţele esenţiale care trebuie îndeplinite de dispozitivele medicale atunci când sunt puse în uz comercial. În general, dispozitivele medicale pot fi comercializate numai dacă au fost supuse unei evaluări a riscurilor, unui proces de gestionare a riscurilor şi unei analize de risc şi beneficii. Dispozitivele care au îndeplinit cerinţele esenţiale specificate de directive sunt apoi marcate CE de către organismul notificat căruia i-a fost depusă cererea pentru revizuire. Marca CE este o declaraţie oficială de conformitate cu cerinţele directivelor. De remarcat, o diferenţă esenţială între abordările de reglementare din SUA şi cele europene

ale dispozitivelor medicale este că sistemul de reglementare din SUA se bazează pe confirmarea faptului că dispozitivele sunt sigure şi eficiente pentru utilizarea prevăzută, în timp ce sistemul european este modelat în mare măsură pe asigurarea siguranţei dispozitivului. Deşi performanţa dispozitivului este o preocupare, marcajul CE indică doar faptul că producătorul îndeplineşte evaluările de conformitate stabilite în directive.

RAPORTUL TEMPLUI ŞI EVOLUȚIA PROCESULUI DE REGLEMENTARE A DISPOZITIVELOR

După cum sa discutat în secțiunea anterioară, evaluarea dispozitivelor de către FDA este semnificativ diferită în comparaţie cu evaluarea medicamentelor. Cu toate acestea, paradigma de evaluare a dispozitivelor a fost într-un proces de evoluţie în ultimul deceniu, încorporând multe caracteristici tipice evaluării medicamentelor. O mare parte din convergența proceselor de evaluare a dispozitivului şi a medicamentelor poate fi atribuită recomandărilor generate de o revizuire internă a sistemului de aprobare a dispozitivelor FDA în 1993 de către Comitetul Temple, prezidat de Dr. Robert Temple de la Centrul de Evaluare şi Cercetare a Medicamentului (CDER) al FDA.

Raportul templului şi impactul său asupra reglementării dispozitivelor

La începutul anilor 1990, a existat o îngrijorare tot mai mare că FDA a fost împiedicată în capacitatea sa de a judeca în mod corespunzător siguranța şi eficacitatea dispozitivelor medicale din cauza limitărilor în designul studiilor clinice de susţinere pentru aplicaţiile PMA şi 510(k). Drept urmare, comisarul pentru alimente şi medicamente, dr. David Kessler, a convocat o comisie compusă în principal din recenzori clinici şi statistici de la CDER, condusă de dr. Robert Temple. Comitetul pentru evaluarea clinică, cunoscut şi sub numele de Comitetul Templului, a efectuat analize asupra aplicaţiilor de dispozitive în aşteptare şi aprobate selectate. Comitetul a fost apoi rugat să facă recomandări cu privire la îmbunătăţirea procesului de revizuire clinică. Raportul Comitetului, cunoscut şi sub denumirea de Raportul Temple, a fost prezentat publicului în martie 1993.6 ' Raportul Temple a identificat numeroase deficienţe în proiectarea şi analiza studiilor clinice efectuate de producători pentru aplicaţiile PMA şi 510(k).

Următoarele deficienţe-cheie au fost identificate de Comitetul Templului în examinarea aplicaţiilor selectate:

Nespecificarea ipotezelor clare de testat şi elaborarea unor planuri clare pentru a le testa

Neutilizarea celui mai potrivit tip de control sau neidentificarea vreunui grup de control

Utilizarea unor controale istorice prost definite

Utilizarea dimensiunilor eşantionului inadecvate pentru a răspunde la întrebări

Specificarea şi caracterizarea slabă a pacienţilor care intră în studii

Evaluare slabă sau inexistentă a comparabilităţii pacienţilor din grupurile de tratament şi de control istoric

Eşecul de a defini obiectivele studiului în mod clar şi consecvent

Eşecul de a lua în considerare şi de a utiliza evaluarea oarbă a finalului

punctele în care punctele finale sunt subiective

Comitetul Temple a concluzionat că, ca urmare a deficienţelor identificate în depunerile înainte de introducere pe piaţă, prezentate FDA pentru revizuire, FDA a fost serios împiedicată în a face determinări adecvate privind echivalenţa substanţială sau siguranţa şi eficacitatea dispozitivelor. Deficienţele au dus la perioade lungi de revizuire din cauza multiplelor solicitări ale FDA pentru date suplimentare de la producător. Ca rezultat al constatărilor şi recomandărilor Comitetului Templului, practicile de revizuire şi îndrumare ale CDRH au evoluat foarte mult de la raportul din 1993. Unele dintre cele mai semnificative schimbări includ utilizarea unor studii mai controlate, randomizate; o mai bună caracterizare a criteriilor de includere/excludere şi succes; elaborarea de ipoteze statistice prospective şi planuri de analiză; şi încorporarea orbirii acolo unde este posibil. Deşi a existat o convergenţă în ultimul deceniu către studiile clinice asemănătoare medicamentelor, diferenţele dintre caracteristicile dispozitivului şi ale medicamentului exclud o abordare complet analogă pentru reglementarea dispozitivului şi a medicamentelor. Divizia de Dispozitive Cardiovasculare de la CDRH se străduieşte să maximizeze utilizarea abordărilor de droguri dezvoltate anterior, recunoscând în acelaşi timp că dispozitivele nu sunt medicamente. Prin urmare, abordările creative, cum ar fi utilizarea studiilor nerandomizate şi a scorului de înclinaţie şi a metodologiei statistice bayesiene, au devenit părţi din peisajul studiilor clinice pentru dispozitive cardiovasculare în anumite circumstanţe (a se vedea capitolul 1).5

Studii randomizate versus studii nerandomizate

Determinarea a ceea ce constituie dovezi ştiinţifice valide depinde de o varietate de factori şi poate varia în funcţie de tipul de tehnologie şi de riscul prezentat de dispozitiv. FDA consideră că datele din studiile clinice randomizate, controlate (RCT) sunt standardul dovezilor ştiinţifice şi încurajează utilizarea RCT-urilor în studiile privind dispozitivele cardiovasculare (vezi Capitolul 1). Cu toate acestea, utilizarea unui design de studiu RCT poate fi deosebit de dificilă în unele domenii ale dezvoltării dispozitivelor cardiovasculare din cauza problemelor legate de dimensiunea eşantionului sau a dilemelor etice. Lipsa echilibrului clinic pentru gestionarea bolilor cardiovasculare, ca în cazul terapiilor cu dispozitive de susţinere a vieţii pentru boala în stadiu terminal, poate crea dileme etice prin ordonarea ca pacienţii să fie randomizaţi într-un grup de studiu care poate fi perceput de clinicieni şi/sau pacienţi pentru a oferi un tratament inferior. FDA înţelege că o evaluare adecvată a tehnologiei dispozitivului trebuie să echilibreze cerinţele concurente de maximizare a validităţii ştiinţifice faţă de realităţile practice ale efectuării (şi completării efective) a acestor studii clinice.6 Din acest motiv, utilizarea studiilor clinice nerandomizate poate fi acceptabilă în anumite situaţii pentru susţinerea unei aplicaţii de marketing. De exemplu, modificările progresive de proiectare la un dispozitiv cardiovascular existent, cum ar fi un cateter de ablaţie EP, bine caracterizat cu date de inginerie şi teste pe animale, pot fi

evaluate pentru siguranță și eficacitate cu un studiu clinic cu un singur braț în anumite circumstanțe. Cu toate acestea, utilizarea unui design de studiu nerandomizat trebuie să includă selecția atentă a unui control istoric adecvat. În plus, ar trebui dezvoltat un plan detaliat de analiză statistică care să țină seama de diferențele dintre covariatele clinice de bază și alte îmbunătățiri legate de timp în managementul bolilor cardiovasculare, care ar putea influența datele istorice de control. Metodologiile statistice, cum ar fi analiza scorului de înclinație, ar putea fi utilizate ca o încercare de a crește echilibrul în covariatele măsurate între brațele de tratament nonrandomizate.

Obiective în studiile cu dispozitive cardiovasculare

Pentru a determina siguranța și eficacitatea unui dispozitiv, trebuie să se acorde o atenție deosebită selecției celor mai informative și relevante obiective pentru studiile clinice. Pentru majoritatea dispozitivelor cardiovasculare, parametrii de rezultat clinic, cum ar fi decesul, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, durata spitalizării și/sau readmisia, pentru a numi câteva, sunt de obicei adecvați. Obiectivele care reprezintă combinații de astfel de parametri clinici, cum ar fi evenimentele adverse cardiace majore (MACE) și insuficiența vasului țintă (TVF), sunt adesea utilizate, fie ca obiective compozite, așa cum este descris mai sus, fie ca obiective co-primare cu alți parametri.

Cu unele dispozitive cardiovasculare, îmbunătățirile succesive ale tehnologiei dispozitivelor au condus la scăderea ratelor de evenimente adverse. Îmbunătățirea rezultatului pacientului este în mod clar de dorit, dar are efectul de a face analiza comparativă între dispozitive mai dificilă. Tehnologia stentului coronarian cu eluție de medicament (DES) este un exemplu în acest sens: cele două DES aprobate în prezent, CYPHER Sirolimus Eluting Stent și TAXUS Paclitaxel Eluting Stent, au fost testate împotriva controalelor de stent metalic goale în studiile lor pivot, SIRIUS și, respectiv, TAXUS IV,8,9 și au demonstrat o reducere a ratei majore a evenimentelor adverse cardiace.

Având în vedere adoptarea rapidă a tehnologiei DES ca standard de îngrijire pentru intervențiile coronariene, studiile actuale pentru noile tehnologii DES au adoptat modele de studii de control activ, de non-inferioritate, în care ratele de evenimente pentru ambele brațe de tratament sunt mult mai mici decât cele observate în studiile cu stenturi metalice goale. Presupunând că generațiile succesive de DES au rate și mai mici de evenimente adverse așteptate, este de așteptat ca populații de studiu mult mai mari decât cele utilizate într-un studiu DES versus placebo să fie necesare pentru a efectua studii cu putere adecvată.

pentru a discerne diferențele relevante de tratament de zgomotul obiectivelor clinice. Pentru a permite o modalitate practică și fezabilă din punct de vedere logistic de a preveni o inflație a dimensiunii eșantionului necesar pentru a păstra puterea studiului, pot fi adecvate strategii alternative pentru a determina eficiența produsului.

Obiectivele surogat au fost sugerate ca măsuri alternative de rezultat pentru tehnologii precum DES. Markerii angiografici ai restenozei, inclusiv stenoza de diametru și pierderea tardivă a lumenului, sunt potențiali markeri surogat pentru obiectivele eficacității clinice.

Aceste măsurători de rezultat angiografice au avantajul de a furniza date cantitative pentru comparaţie, chiar şi la pacienţii care nu au dezvoltat un eveniment advers clinic major şi, în consecinţă, au potenţialul de a creşte dimensiunea efectului măsurilor de rezultat între tratamente. Alţi biomarkeri au fost propuşi ca surogate pentru alte studii de dispozitiv, cum ar fi dimensiunea infarctului miocardic şi rezoluţia electrocardiografică a segmentului ST pentru dispozitivele de protecţie embolică intracoronariană. O creştere a ratelor de rezultat şi/sau a magnitudinii evenimentelor măsurate are avantajul de a reduce dimensiunea necesară a eşantionului pentru o putere adecvată de evaluare a eficacităţii produsului. Deşi utilizarea biomarkerilor ca obiective surogat are avantaje potenţiale, trebuie întreprinsă validarea adecvată a variabilei surogat pentru a caracteriza pe deplin capacităţile sale predictive în comparaţie cu rezultatele clinice. Modul adecvat de caracterizare şi validare a biomarkerilor pentru a fi utilizaţi ca variabile surogat în testele dispozitivelor rămâne un punct de disputa.10,11.

Studiu orbirea în studiile cu dispozitive cardiovasculare

Deşi utilizarea orbirii studiului întăreşte integritatea alocării aleatoare şi a efectului de tratament al repartizării pacienţilor în proiectele de studii RCT, pentru majoritatea dispozitivelor cardiovasculare, proiectarea unui RCT pur orb poate fi nepractică şi imposibilă din punct de vedere logistic din cauza caracteristicilor fizice şi/sau a modului de acţiune al dispozitivului. Cu toate acestea, este foarte important să se ia în considerare potenţialul de părtinire considerabilă a investigatorului şi/sau a pacientului introdus de cunoştinţele privind atribuirea tratamentului, posibil confundând rezultatele studiului clinic şi diminuând validitatea ştiinţifică a unui studiu. Proiectele studiilor ar trebui, prin urmare, să includă orbirea în măsura maximă posibilă, menţinând orbirea pentru pacienţi, investigatorii studiului de urmărire şi personalul studiului pentru a minimiza potenţialul de părtinire şi confuzie, ori de câte ori este implementat din punct de vedere logistic. În plus, creşterea obiectivităţii parametrilor rezultatului studiului cât mai mult posibil şi includerea unor metode analitice speciale pentru a evalua influenţa potenţială a părtinirii în rezultatul studiului sunt modalităţi potenţiale de a maximiza validitatea ştiinţifică a designului studiului.

De exemplu, studiile pivot efectuate pentru stenturile cu eluţie de medicament CYPHER şi TAXUS au utilizat modele de studiu dublu-orb, având în vedere că produsele au fost similare ca aspect vizual şi radiografic. Cu toate acestea, cu studiile DES de non-inferioritate, în care sunt utilizate stenturi cu platforme diferite, personalul laboratorului de cateterism cardiac este conştient de atribuirea tratamentului din cauza proprietăţilor fizice unice ale fiecărui produs. Prin urmare, s-a recomandat o abordare single-orb în care pacienţii, producătorul dispozitivului şi personalul studiului, cu excepţia personalului de laborator de cateterism cardiac, sunt toţi orb faţă de atribuirea tratamentului.

Utilizarea datelor străine pentru aprobarea produselor din SUA

Din ce în ce mai mult, studiile pentru dispozitivele cardiovasculare sunt efectuate în centre din afara Statelor Unite (OUS). FDA i se permite să considere datele OUS drept dovezi de

sprijin pentru aprobarea produselor din SUA. Cu toate acestea, aşa cum se specifică în regulament, trebuie demonstrat că datele OUS sunt aplicabile populaţiei şi practicii medicale din SUA. Cu excepţia cazului în care se ia în considerare diferenţele potenţiale în populaţiile de pacienţi şi caracteristicile studiului înainte de a iniţia studiile OUS, astfel de date ar putea avea aplicabilitate limitată.

Există avantaje potenţiale în combinarea datelor din diferite studii, inclusiv capacitatea de a evalua performanţa dispozitivului într-o populaţie mai largă decât poate fi obţinută printr-un singur studiu. În plus, studiile multiple efectuate pe diferite locaţii ar putea creşte gradul de generalizare a rezultatelor studiului datorită incluziunii demografice şi geografice mai largi. În plus, demonstrarea performanţelor comparabile a dispozitivului în cadrul diferitelor studii poate oferi o concluzie mai solidă privind siguranţa şi eficacitatea produsului.

Un aspect cheie atunci când se evaluează aplicabilitatea studiilor OUS în sprijinul siguranţei şi eficacităţii produsului este de a evalua generalizarea studiilor OUS la populaţia de pacienţi din Statele Unite. Factorii importanţi includ caracteristicile demografice şi clinice legate de pacient, diferenţele geografice în practica medicală şi diferenţele în protocolul de studiu. Aceşti factori au potenţialul de a afecta performanţa dispozitivului cardiovascular atât în ceea ce priveşte siguranţa, cât şi eficacitatea. Analizele statistice planificate ar putea fi utilizate pentru a evalua comparabilitatea datelor din SUA şi OUS, prin testarea omogenităţii covariatelor demografice şi procedurale între centre şi regiuni geografice, precum şi testarea interacţiunilor dintre tratament şi regiune.

Supravegherea independentă a studiilor cu dispozitive cardiovasculare

Multe studii asupra dispozitivelor cardiovasculare evaluează abordări inovatoare care au tehnologii noi şi riscuri potenţiale neprevăzute pentru pacienţii înscrişi în studiile clinice. Pentru a asigura o protecţie adecvată a siguranţei pacienţilor, FDA a recomandat din ce în ce mai mult utilizarea de Comitete independente de securitate şi monitorizare a datelor (DSMB) (a se vedea capitolul 1). Studiul DSMB ar trebui să aibă planuri de monitorizare adecvate pentru a se asigura în mod adecvat că pacienţii nu sunt supuşi unui risc nejustificat. În cazurile în care dispozitivele cardiovasculare sunt evaluate în mai multe studii simultane, poate fi adecvat să se utilizeze acelaşi DSMB pentru a eficientiza monitorizarea siguranţei dintr-o perspectivă „globală”.12

În spiritul raportului Comisiei Temple, FDA a recomandat din ce în ce mai mult utilizarea unor comitete independente de supraveghere şi adjudecare pentru a evita potenţialele probleme de conflict de interese şi părtinire externă. Interpretarea datelor din studiile cardiovasculare de către laboratoarele de bază independente, cu adjudecarea evenimentelor clinice finalizată de un comitet de evenimente clinice (CEC), completează rolul studiului DSMB prin consolidarea în continuare a integrităţii studiului şi a monitorizării independente.

RISCUL, BENEFICII ŞI CICUL DE VIAŢĂ A PRODUSULUI

Mandatul de reglementare dat de Congres FDA a fost de a asigura o asigurare rezonabilă a siguranţei şi eficacităţii dispozitivului înainte de a permite ca dispozitivul să fie comercializat. Cerinţa de asigurare rezonabilă a reflectat înțelegerea că nu există un mecanism de reglementare care să garanteze siguranţa şi eficacitatea absolută a unui dispozitiv medical. În cerinţa de asigurare rezonabilă a fost implicit recunoaşterea faptului că contextul profilului de risc şi beneficiu al bolii care este tratată este esenţial pentru a determina siguranţa şi eficacitatea unui dispozitiv. Cu alte cuvinte, dispozitivele medicale eficiente pot avea capacitatea de a face rău, iar o evaluare a siguranţei şi eficacităţii unui dispozitiv ar trebui să ţină seama de riscul dispozitivului cântărit în raport cu beneficiul potenţial în ceea ce priveşte utilitatea clinică. Deşi mandatul de asigurare rezonabilă permite FDA să se bazeze pe evaluări prudente ale riscurilor şi beneficiilor în procesul său decizional, această cerinţă se adaugă la complexitatea sarcinii FDA de a determina nivelul adecvat de informaţii necesare înainte de a permite comercializarea unui produs, având în vedere că nu există o abordare „unică pentru toate" pentru dispozitivele medicale. Pe parcursul ciclului de viaţă al unui dispozitiv, FDA trebuie să facă evaluări ale riscurilor şi beneficiilor pentru a proteja şi promova sănătatea publică.

Abordarea ciclului de viaţă total al produsului

Toate dispozitivele medicale au un ciclu de viaţă finit al produsului, de la faza de concept până la uzura produsului (Fig. 4-2). FDA vede dezvoltarea dispozitivului în termeni de un continuum de faze de dezvoltare, în care evaluarea riscurilor şi beneficiilor produsului trebuie să aibă loc în toate etapele ciclului de viaţă al produsului. În comparaţie cu terapiile medicamentoase, ciclul de viaţă al produsului pentru majoritatea dispozitivelor cardiovasculare este mult mai scurt, cu un timp mediu de la concept până la uzură între 1 şi 2 ani, comparativ cu mulţi ani pentru un medicament mediu. Strategia optimă de reglementare trebuie să ţină cont de ciclul de viaţă rapid al produsului al dispozitivelor cardiovasculare. Sunt necesare abordări noi pentru a evalua iteraţiile în serie ale tehnologiilor existente, astfel încât un produs să nu fie limitat la uzură după finalizarea unui studiu clinic conceput pentru a testa dispozitivul de prima generaţie. Permiterea producătorilor să trimită suplimente la aplicaţiile PMA deja aprobate este o abordare pentru a eficientiza procesul de revizuire a reglementărilor pentru modificări incrementale ale dispozitivului. În plus, abordările privind reglementarea dispozitivelor trebuie să privească ciclul de viaţă al produsului în întregime, considerând dezvoltarea preclinică, testarea clinică şi comercializarea unui dispozitiv nu ca faze divizate, ci ca pe un spectru continuu de dezvoltare.

Atingerea unui sold adecvat de pre-aprobare/post-aprobare

Una dintre cele mai complexe sarcini cu care se confruntă FDA pentru dispozitivele de clasa a III-a este găsirea echilibrului adecvat între evaluarea siguranţei şi eficacităţii produsului şi a pune la dispoziţie publicului terapii promiţătoare. Pentru a atinge un echilibru adecvat, FDA trebuie să ia în considerare câţiva factori concurenţi în toate etapele ciclului de viaţă al dezvoltării unui produs. De exemplu, iniţierea unui studiu clinic necesită

Figura 4-2 Ciclul de viaţă total al produsului. (Redesenat din

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente.)

determinarea adecvată a siguranţei pe baza testelor preclinice de laborator, inginerie şi animale. Aprobarea dispozitivelor de clasa III (şi a unora de clasa II) pentru comercializare necesită ulterior o determinare adecvată a siguranţei şi eficacităţii pe baza datelor generate din testele clinice. Evaluarea riscurilor şi beneficiilor continuă în setarea post-aprobare, prin intermediul evaluării siguranţei dispozitivului atunci când este utilizat în practica clinică „lumea reală", inclusiv cohorte importante de pacienţi adesea netestaţi la testarea iniţială pentru aprobarea produsului. Echilibrul optim pre-aprobare/post-aprobare pentru colectarea informaţiilor privind siguranţa şi eficacitatea dispozitivului trebuie să cântărească riscurile de a permite unui produs testat incomplet să fie comercializat către public faţă de riscurile de a întârzia punerea la dispoziţia pacienţilor a unui produs potenţial de salvare sau de îmbunătăţire a vieţii.

Rolul cardiologului în asigurarea siguranţei şi performanţei dispozitivului

Scopul principal al FDA în evaluarea dispozitivelor cardiovasculare este să se asigure că dispozitivele sunt sigure şi eficiente - cu alte cuvinte, că produsele conferă beneficii maxime pacienţilor fără a impune riscuri nerezonabile. FDA foloseşte o varietate de instrumente de reglementare, aplicate înainte de comercializarea unui produs, precum şi după ce acesta este utilizat pe scară largă, pentru a ajuta la evaluarea siguranţei şi eficacităţii produsului. Cu toate acestea, asigurarea faptului că dispozitivele sunt sigure şi eficiente este o sarcină pentru care eforturile FDA pot merge doar atât de departe. Clinicienii au un rol vital de jucat în finalizarea acestui proces: prin cunoaşterea indicaţiilor clinice ale dispozitivelor pe care le folosesc, prin înţelegerea şi documentarea potenţialelor efecte adverse pe care le pot întâlni şi prin informarea pacienţilor despre beneficii şi riscuri.

În mod specific, este important ca toţi medicii să examineze instrucţiunile de utilizare a unui produs (IFU), de obicei un insert inclus în ambalajul dispozitivului, cu privire la populaţiile testate în studii clinice de susţinere şi să fie

familiarizati temeinic cu indicatiile de utilizare aprobate, precum si cu instructiunile de utilizare a produsului. Este la fel de important ca clinicienii şi personalul de asistenţă din instituţiile de îngrijire a sănătăţii să fie familiarizaţi cu sistemul MDR al FDA pentru evenimentele adverse legate de produs şi să raporteze astfel de evenimente cu promptitudine. Fără rapoartele de evenimente adverse legate de dispozitiv, prezentate de medici şi unităţi de îngrijire a sănătăţii, FDA ar fi împiedicată să identifice o potenţială problemă de siguranţă cu un dispozitiv.

ASIGURAREA SIGURANȚEI DISPOZITIVELOR COMERCIALIZATE

Deşi testele preclinice şi clinice ale dispozitivelor cardiovasculare oferă informaţii nepreţuite despre siguranţa şi eficacitatea pe termen scurt într-o populaţie selectată, performanţa unui dispozitiv în populaţiile care nu au fost testate în mod specific în studiile clinice (utilizare în lumea reală) şi pe termen lung nu sunt abordate de astfel de teste. În plus, studiile preclinice şi clinice efectuate pentru aprobarea dispozitivului ar putea să nu detecteze anumite evenimente cu o frecvenţă redusă, dar ar detecta evenimente adverse catastrofale care ar face un produs de investigaţie inacceptabil pentru utilizare generală. Astfel de evenimente cu o apariţie redusă ar putea fi detectate numai în populaţiile de studiu cu eşantion mare şi pe perioade mai lungi de urmărire, ceea ce face necesară colectarea de informaţii suplimentare în utilizarea clinică reală. Prin urmare, este nevoie de evaluarea continuă a dispozitivului după ce un produs este permis pe piaţă.13

Instrumente de evaluare a siguranţei după introducerea pe piaţă

Viteza crescută de rotaţie a tehnologiei, ciclurile de viaţă mai scurte ale produselor şi costul prohibitiv al efectuării de studii clinice randomizate la scară completă pentru dispozitive medicale contribuie la importanţa studiilor de supraveghere post-comercializare pentru a evalua performanţa dispozitivului pe termen lung. Supravegherea dispozitivelor medicale după aprobare oferă un sistem în care riscurile şi beneficiile pot fi evaluate într-o populaţie mai mare şi pe o perioadă mai lungă de urmărire decât ar fi realizabil în faza de pre-marketing. Riscurile neprevăzute secundare modificărilor de fabricaţie a produsului, modificărilor dispozitivului sau factorilor umani (cum ar fi modificările tehnicii operatorului) nu pot fi de obicei testate adecvat în modelele de testare preclinice şi clinice.

Identificarea eficientă după aprobare a riscurilor dispozitivelor se bazează pe colaborarea activă a producătorilor de dispozitive, a organismelor de reglementare, a medicilor şi a unităţilor de asistenţă medicală pentru a detecta şi raporta rănile legate de dispozitiv şi alte evenimente adverse. Având în vedere diferenţele dintre mecanismele de reglementare în supravegherea post-comercializare a dispozitivelor medicale în comparaţie cu reglementările dinainte de introducere pe piaţă, evaluarea dispozitivului după introducerea pe piaţă depinde în mare măsură de informaţiile furnizate în mod voluntar de producătorii de dispozitive şi de furnizorii de servicii medicale.14

Există mai multe metode diferite de colectare a informaţiilor clinice post-aprobare pentru dispozitive, fiecare cu niveluri diferite de validitate ştiinţifică. Tabelul 4-2 oferă exemple de diferite metodologii de studiu a dispozitivelor post-omologare, de la

Tabelul 4-2 Exemple de metode de colectare a datelor după aprobare

Studiu clinic controlat randomizat, orb

Studiu clinic randomizat, non-orb

Studiu clinic de cohortă comparativ şi necomparativ

Studiu caz-control

Studiu de registru

Studiu

Supraveghere activă

Supraveghere pasivă prin sistemul de raportare a dispozitivelor medicale (MDR), rețeaua de siguranță a dispozitivelor medicale (MedSun) și vigilență internațională

Exemple clasate în ordinea nivelului de „rigoare științifică", pornind de la metoda cea mai validă științific de colectare a datelor până la forme pur descriptive și potențial mai părtinitoare de obținere a datelor.

cel mai înalt nivel de rigoare științifică la forme pur calitative, complementare de colectare a datelor. Conform reglementărilor actuale privind raportarea dispozitivelor medicale (MDR), FDA cere ca producătorii de dispozitive să raporteze agenției toate decesele și rănile grave legate de dispozitiv. O dificultate cu care se confruntă FDA în evaluarea informațiilor despre evenimentele adverse obținute pe această cale este că subraportarea informațiilor despre evenimentele adverse, în special de către medici și utilizatorii finali, este larg răspândită. În plus, având în vedere absența informațiilor despre numitor (numărul total de dispozitive utilizate efectiv), evaluarea ratelor evenimentelor adverse nu este fiabilă prin acest mecanism. Determinarea cu precizie a ratelor evenimentelor adverse necesită un studiu controlat cu perioade de urmărire definite.

Integrare înainte de comercializare și după aprobare

Pentru a îmbunătăți integrarea etapelor de pre- și post-aprobare ale evaluării riscurilor și beneficiilor dispozitivului, a fost utilizat un mecanism nou care utilizează accesul continuu, studii de registru „peri-aprobare" pentru două stenturi cu eluție de medicamente aflate în curs de dezvoltare.10 Pentru a accelera achiziția de date tradiționale post-comercializare, FDA a permis inițierea studiilor de registru post-aprobare în timpul fazei de pre-aprobare a producătorului, pentru a continua culegerea de date a permisului de pre-aprobare. auspiciile studiului clinic original, dar cu acces clinic extins, pentru evaluarea dispozitivului post-aprobare. O astfel de abordare are avantajul de a permite inițierea mai rapidă a studiilor post-aprobare, precum și de a oferi date suplimentare de siguranță acută pentru a sprijini aprobarea de marketing în sine pentru dispozitiv. Aprobarea planurilor de studii pre- și post-marketing permite simultan înscrierea continuă fără lacune

^ „Stent coronarian cu eluție de sirolimus CYPHER pe sistemul de livrare prin cablu RAPTOR sau sistemul de livrare rapidă RAPTORRAIL – P020026." Rockville, Md.: Food and Drug Administration, 24 aprilie 2003. (Accesat la 25 iulie 2005, la http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/p020026.html.) și „TAXUS Express 2 paclitaxel-eluting coronary stent system (sistem de stent coronarian cu eluție de paclitaxel" (monorail și over)5-03wire002. Rockville, Md.: Food and Drug Administration, 4 martie 2004. (Accesat 25 iulie 2005, la http://www.fda.gov/cdrh/pdf3/p030025.html.)

în timpul revizuirii FDA şi luării deciziilor de aprobare şi găzduieşte aprobarea IRB în timpul fazei clinice iniţiale a studiului, minimizând astfel potenţialele întârzieri în începerea registrelor peri-aprobării. Avantajul abordării periaprobării este că atât FDA, cât şi producătorul de dispozitive pot evalua, în timp util, siguranţa pacientului într-o utilizare mai reprezentativă, „în lumea reală", a dispozitivului.

Utilizarea off-label a dispozitivelor cardiovasculare

Unul dintre cele mai importante aspecte ale procesului de aprobare a dispozitivului este dezvoltarea unei etichete de produs semnificative şi precise, care să includă indicaţiile pentru care produsul este aprobat, instrucţiuni de utilizare şi informaţii referitoare la pacient. FDA lucrează îndeaproape cu producătorul dispozitivului pentru a crea eticheta produsului. Eticheta include si detalii privind studiile clinice efectuate in sprijinul aprobarii produsului si populatia specifica testata in studii clinice.

Medicii pot dori să utilizeze un dispozitiv într-un mod diferit de indicaţia etichetată (adică, o utilizare „off-label") deoarece efectele benefice observate în studiile clinice se pot transfera la subgrupuri de pacienţi relativ netestate. Un dispozitiv comercializat în mod legal poate fi utilizat după cum consideră medicul potrivit pentru a beneficia un pacient individual, ca parte a practicii medicinei. Cu toate acestea, atât medicul care foloseşte un dispozitiv neetichetat, cât şi pacientul pe care este utilizat dispozitivul ar trebui să înţeleagă că este posibil ca utilizarea off-label să nu fi fost testată suficient pentru a stabili profilul său de risc şi beneficiu şi că generalizarea rezultatelor studiilor disponibile la populaţiile mai largi de pacienţi ar putea să nu fie adecvată.

Deşi utilizarea off-label de către un medic în practica de rutină a medicinei nu intră în sfera de reglementare a FDA, Agenţia este îngrijorată de faptul că utilizarea dispozitivelor off-label diminuează stimulentul pentru un producător de a studia sau de a solicita aprobarea FDA pentru indicaţia pentru care produsul este utilizat în afara etichetei. În plus, lipsa datelor adecvate pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea dispozitivelor în subseturi importante de pacienţi limitează capacitatea unui clinician de a decide dacă un anumit produs este sau nu adecvat pentru pacientul său şi împiedică foarte mult procesul de informare adecvată a pacienţilor cu privire la riscurile şi beneficiile unei astfel de terapii.

Dacă medicii folosesc un dispozitiv pentru o indicaţie care nu este în eticheta aprobată, ei au responsabilitatea de a fi bine informaţi cu privire la produs, de a baza utilizarea produsului pe raţionament ştiinţific ferm şi pe dovezi medicale solide şi de a menţine înregistrări ale utilizării şi eficacităţii produsului. Limbajul specific introdus de Actul de Modernizare al FDA din 1997 s-a adresat „practicii medicinei", declarând că nimic din acest act nu va fi interpretat ca să limiteze sau să interfereze cu autoritatea unui practician din domeniul sănătăţii de a prescrie sau de a administra orice dispozitiv comercializat legal unui pacient pentru orice afecţiune sau boală în cadrul unei relaţii legitime medic-pacient. Cu toate acestea, legea a clarificat faptul că promovarea dispozitivelor medicale intra în sfera de competenţă a agenţiei şi, prin urmare, activitatea de promovare a dispozitivelor medicale trebuie să fie în concordanţă cu etichetarea aprobată a dispozitivului.

CONCLUZIE

Ca parte a responsabilităţii de a proteja sănătatea publică, FDA se confruntă cu multe provocări în evaluarea noilor dispozitive cardiovasculare. Având în vedere progresul rapid al tehnologiei dispozitivelor cardiovasculare, FDA trebuie să determine cum să-şi atingă cel mai bine mandatul cu resursele de care dispune. Este clar că o colaborare activă a industriei, comunităţii clinice şi agenţiilor de reglementare este esenţială pentru a maximiza eficienţa şi pentru a accelera cel mai bine progresul noilor tehnologii în toate etapele ciclului de viaţă al dezvoltării produsului. Odată cu schimbările anticipate în peisajele tehnologice şi clinice ale medicinei cardiovasculare, programele de evaluare a tehnologiei FDA vor continua să evolueze pentru a maximiza eficienţa de reglementare şi pentru a oferi cele mai adecvate mijloace de evaluare a riscurilor şi beneficiilor dispozitivelor medicale. În acelaşi timp, trebuie să se asigure că terapiile benefice sunt puse la dispoziţia pacienţilor în timp util.

Referinţe

Kessler DA, Pape SM, Sundwall DN: Reglementarea federală a dispozitivelor medicale. N Engl J Med 1987; 317(6):357-66.

Muni NI, Ho C, Mallis EJ: Regulatory issues for computerized electrocardiographic devices J Electrocardiol 2004;37(S1):74-7.

Raport anual CDRH FY 2004, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente, Centrul pentru Dispozitive şi Sănătate Radiologică 2005. http://www.fda.gov/cdrh/annual/fy2004.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ şi colab: Utilizarea pe termen lung a unui dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med, 2001;345:1435-43.

Sapirstein W, Alpert S, Callahan TJ: Rolul studiilor clinice în procesul de aprobare a Food and Drug Administration pentru dispozitivele cardiovasculare. Tiraj 1994; 89(4):1900-02.

Sapirstein W, Zuckerman B, Dillard J: Aprobarea FDA a brahiterapiei arterelor coronare. N Engl J Med 2001;344(4): 297-9.

Grunkemeier, GL, Payne N, Jin R şi colab.: Analiza scorului de propensie a accidentului vascular cerebral după grefarea bypassului arterei coronare fără pompă. Ann Thorac Surg 2002;74:301-5.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ şi colab: Stenturi cu eluţie de sirolimus versus stenturi standard la pacienţii cu stenoză într-o arteră coronară nativă. N Engl J Med 2003;349:1315-23.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA şi colab: Un stent pe bază de polimeri, cu eluare de paclitaxel la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 2004;350:221-31.

Fleming TR, DeMets DL: Puncte finale surogat în studiile clinice: suntem induşi în eroare? Ann Int Med 1996;125:605-13.

DeGruttola VG, Clax P, DeMets DL, et.al.: Considerations in the evaluation of surogat endpoints in clinical trials: Summary of a National Institutes of Health Workshop. Control Clin Trials 2001;22:485-502.

Ghid pentru sponsorii de studii clinice privind înfiinţarea şi funcţionarea comitetelor de monitorizare a datelor din studiile clinice. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente, noiembrie 2001. Accesat la 25 iulie 2005 la http://www.fda.gov/cber/gdlns/clindatmon.html

Feigal DW, Gardner SN, McClellan M: Asigurarea dispozitivelor medicale sigure şi eficiente. N Engl J Med 2003;348(3):191-2.

Muni NI, Gross TP: Probleme cu stenturile coronariene cu eluţie de medicamente: perspectiva FDA. N Engl J Med 2004;351(16): 1593-5.

SECŢIUNEA 2

Boala cardiacă ischemică

Capitolul 5

Opţiuni farmacologice pentru tratamentul bolii ischemice

Jonathan Abrams, John Schroeder, William H. Frishman şi Jane Freedman

CUPRINS CAPITOLUL

Nitraţii organici 77

Blocante ale canalelor de calciu 84 Blocante p-adrenergice 91

Tromboza şi boala cardiovasculară ischemică 101

Tromboza: Direcţii viitoare 111

NITRATII ORGANICI

Nitraţii organici, agenţi terapeutici care au fost utilizaţi pentru tratarea anginei pectorale de mai bine de 125 de ani, sunt cunoscuţi ca donatori exogeni presunţi de oxid nitric (NO). Aceasta are ca rezultat producerea de guanozin monofosfat ciclic (cGMP), cu relaxare vasculară ulterioară şi efecte antiagregative plachetare (Fig. 5-1). În mod normal, ca răspuns la o serie de stimuli fiziologici, în special stresul de forfecare, endoteliul vascular intact eliberează NO endogen, care provoacă vasodilataţie. S-a speculat că donatorii de NO (de exemplu, nitraţii) pot eluda cerinţele pentru o funcţie endotelială normală şi pot promova vasorelaxarea chiar şi atunci când endoteliul este deteriorat sau disfuncţional (adică, nitraţii organici pot reprezenta o sursă exogenă de NO). Această ipoteză nu a fost dovedită şi nu există date clinice care să susţină conceptul că nitraţii organici pot înlocui eficient NO endogen, cu o îmbunătăţire concomitentă a funcţiei vasculare la subiecţii cu disfuncţie endotelială. Mai mult, date considerabile sugerează că nitraţii pot induce de fapt disfuncţia celulelor endoteliale.2

Mecanisme de acţiune

Farmacodinamica

Acţiunea majoră a nitraţilor este producerea vasodilataţiei, care apare cel mai proeminent în vasele de capacitate venoasă, arterele coronare mari şi, într-o măsură mult mai mică, în arteriolele periferice şi microvascularizaţia.3,4 Prin reducerea preîncărcării şi postîncărcării, absorbţia de oxigen a inimii este scăzută cu aproximativ 40% , scăderea necesarului de oxigen la nivelul miocardic. reduceri ale întoarcerii venoase şi ale volumelor ventriculare stângi şi drepte, împreună cu o scădere modestă a presiunii arteriale, deşi aceste beneficii pot fi compensate într-o oarecare măsură de o creştere reflexă a frecvenţei cardiace.5

Nitraţii au efecte directe asupra circulaţiei coronariene deoarece dilată arterele epicardice coronare mari şi arteriolele care au un diametru mai mare de 100 pm. Nitraţii nu dilată în mod eficient arteriolele mai mici sau vasele de rezistenţă, posibil pentru că enzimele responsabile pentru transformarea nitratului organic în NO sunt relativ inactive sau absente în arteriolele coronare mai mici şi în microcirculaţie. constricţie şi spasm coronarian spontan.4 În plus, aceşti agenţi pot preveni sau inversa constricţia locurilor stenozelor coronariene. O distincţie clinică importantă este aceea că agenţi precum dipiridamol şi alţi vasodilatatori, inclusiv nitroprusiatul de sodiu (SNP) care acţionează direct asupra arteriolelor mici şi microcirculaţia pot induce un efect de furt coronarian prin devierea fluxului sanguin de nutrienţi din regiunile ischemice ale miocardului.6

Sisteme de semnalizare vasculară

Producerea şi eliberarea de NO endogen (vezi Fig. 5-1) sunt recunoscute ca având un rol fiziologic extraordinar de important care se extinde dincolo de sistemul cardiovascular.7 Biotransformarea nitraţilor în NO poate avea loc în apropierea membranei plasmatice a celulelor musculare netede vasculare; are loc şi o anumită cantitate de transformare

extracelulară a nitratului organic în NO.8,9 Activitatea enzimei glutation-S-transferazei, precum şi prezenţa grupărilor tiol pot

Figura 5-1 Mecanisme de acţiune a nitraţilor. GTN este metabolizat la NO, care stimulează sinteza cGMP. La rândul său, cGMP reduce Ca2+ citoplasmatic prin inhibarea fluxului de intrare şi stimularea absorbţiei mitocondriale, provocând relaxarea celulelor musculare netede. Rolul curenţilor K+ activaţi de Ca2+ este, de asemenea, investigat. Prin inducerea hiperpolarizării membranei celulare, acestea ar putea contribui la limitarea intrării Ca2+ în celulele musculare netede şi, în celulele endoteliale, ar putea inhiba producţia de O2. Prin promovarea absorbţiei de Ca2+, ATII poate creşte Ca2+ citoplasmatic şi poate induce PDE1A1 dependent de Ca2+. Acest lucru poate duce la o activitate redusă de cGMP şi cGK, oferind o explicaţie elegantă atât pentru toleranţa la nitraţi, cât şi pentru sensibilitatea crescută la ATII. Există dovezi care susţin o sensibilitate redox a tuturor enzimelor implicate în aceste procese. PDE1A1 indică fosfodiesteraza 1A1; GTP, guanozin trifosfat; cGMP, guanozin monofosfat ciclic; AT II, angiotensina II. (Redesenat din Gori T, Parker JD: Nitrate tolerance: A unifying hypothesis. Circulation 2002; 106:2510.) (Notă: GTN = NTG = nitroglicerină. Abrevierile GTN şi NTG sunt folosite în mod interschimbabil în text şi figuri din acest capitol.)

fi necesar, dar acest lucru rămâne controversat. Nu toate datele sunt în concordanţă cu această ipoteză, iar alte sisteme enzimatice, inclusiv o esterază şi un citocrom microzomal P450, au fost raportate că produc NO chiar şi în absenţa grupărilor sulfhidril. Deosebit de promiţătoare este sugestia că biotransformarea nitroglicerinei (NTG) are loc predominant în mitocondrii printr-o nouă reducere a mtALDH (aldehida mitocondrială dehidrogenază sau ALDH-2) (Fig. 5-2).1,9,12-15. toleranţă la nitraţi”9,12 (vezi mai târziu). Importanţa ALDH mitocondrială în modularea dezvoltării toleranţei la nitraţi este însă controversată şi nu este acceptată de unele autorităţi în domeniu (J. Horowitz, comunicare personală, 2005). Argumentele împotriva rolului central al ALDH mitocondrial în producerea toleranţei includ

,■—Endotelin-^<+_ ' »-PKC +

Epuizarea L-argininei
Oxidarea BH4
Decuplat |

NOS □

Oxidarea lipidelor Vasoconstricţie directă Oxidarea tiolului 1 Biotransformarea GTN | FĂRĂ biodisponibilitate t Permeabilitatea capilară Oxidarea BH4 Nitrozilarea tirozinei

Figura 5-2 Mecanisme propuse de toleranţă la nitraţi, cu accent pe stresul oxidativ. Diagramă care prezintă căile propuse pentru dezvoltarea toleranţei la nitraţi. Atât celulele endoteliale, cât şi cele musculare netede sunt implicate în aceste procese. Anionul superoxid este produs de oxidazele membranare şi, eventual, în timpul biotransformării nitroglicerinei (trinitrat de gliceril; GTN) (săgeată întreruptă). Creşterea producţiei de angiotensină II (AT II) şi a capacităţii de răspuns şi creşterea stresului oxidativ pot duce la

decuplarea oxidului nitric sintetazei (NOS) şi producţia ulterioară de specii reactive de oxigen şi peroxinitrit. La rândul lor, aceşti radicali liberi de oxidanţi pot provoca multe dintre anomaliile observate în toleranţa la nitraţi. Formarea izoprostanului şi creşterea permeabilităţii capilare ar putea fi responsabile pentru expansiunea volumului plasmatic, iar nitrozilarea tirozinei şi oxidarea grupării tiol ar putea fi responsabile pentru inactivarea mai multor enzime, inclusiv a celor implicate în biotransformarea nitroglicerinei. Oxidarea tetrahidrobiopterinei (BH4) poate cauza decuplarea NOS. PKC, protein kinaza C; O2-, anion superoxid; GDN, dinitrat de gliceril; NO2-, nitrit. (Redesenat din Parker JD: Toleranţa la nitraţi, stresul oxidativ şi funcţia mitocondrială: un alt capitol îngrijorător despre efectele nitraţilor organici. J Clin Invest 2004;113:352.)

ALDH poate fi inhibată de NTG în condiţii în care aproape nicio toleranţă nu este indusă.

Inhibitorii ALDH produc aceleaşi efecte în vasele tolerante şi netolerante.

Subiecţii chinezi cărora le lipseşte ALDH2 răspund fie normal, fie aproape normal la NTG atât la nivel vascular, cât şi la nivel de trombocite.

Nitraţii sunt mai activi în ţesutul venos decât în artere, iar captarea vasculară a nitratului este mai avidă în vene decât în artere.16 Rata de formare a cGMP este surprinzător mai mare în artere decât în vene.17

Efecte asupra trombocitelor

Un efect inhibitor modest al nitraţilor asupra agregării plachetare a fost demonstrat in vitro, ex vivo, la subiecţii normali şi la pacienţii cu angină pectorală sau infarct miocardic acut recent (IM). Concentraţiile scăzute de nitroglicerină (NTG) pot inversa parţial agregarea plachetară indusă de adenozin difosfat (ADP).18 Semnificaţia clinică a acestui efect este necunoscută, dar activitatea antiplachetă după administrarea nitraţilor poate juca un rol benefic, în special în angina instabilă.

Acţiunile intracelulare ale oxidului nitric

NU stimularea guanilat-ciclazei are ca rezultat producerea de cGMP, activând la rândul său o protein kinază dependentă de cGMP.10 Această kinază scade nivelul de calciu citosol din celulele musculare netede vasculare – „pasul final" în contracţia vasculară. Mecanismul de scădere a nivelului de calciu nu este încă bine înţeles, dar ar putea implica (1) absorbţia crescută a Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic (după fosforilarea fosfolambanului); (2) scăderea eliberării de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic după căderea inozitol-1,4,5-trifosfatului; sau (3) a inhibat contracţia după fosforilarea scăzută a enzimei de control în contracţia muşchilor netezi vasculari - şi anume, kinaza lanţului uşor miozin. cGMP are, de asemenea, efecte directe asupra transportului de cationi monovalenţi. Mai mult, NO are efecte asupra canalelor de potasiu independent de cGMP. Astfel, căile implicate în vasodilataţia indusă de nitraţi rămân incerte, deşi cele prezentate în figurile 5-1 şi 5-2 reprezintă o vedere curentă a biotransformării nitraţilor. Nu toţi anchetatorii sunt de acord cu această schemă.11

Efecte directe asupra miocardului

Acţiunea directă a NO asupra muşchiului cardiac produce un efect inotrop negativ20, care ar putea contribui la protecţia antiischemică a nitraţilor. Mesager potenţial pentru răspunsul miocardic la NO poate fi, de asemenea, cGMP, care, prin scăderea nivelurilor de calciu celular, ar putea teoretic proteja împotriva leziunilor ischemice mediate de calciu şi a aritmiilor.

Rezumatul acţiunilor hemodinamice ale nitraţilor

Efectul predominant clinic relevant al nitraţilor este o combinaţie între reducerea preîncărcării, reducerea modestă a postîncărcării şi dilatarea arterelor coronare epicardice mari (inclusiv locurile neobstrucţionate de vasoconstricţie sau stenoza coronariană) (Tabelul 5-1). ischemie.

Proprietăţile farmacocinetice ale nitraţilor

Proprietăţile farmacocinetice ale nitraţilor organici individuali variază foarte mult (Tabelul 5-2).

Nitroglicerina. Nivelurile plasmatice de NTG, greu de măsurat, cresc tranzitoriu în cazul NTG sublingual şi au ca rezultat niveluri susţinute în sânge cu plasturi transdermici NTG. Cu sistemele de administrare continuă a NTG, nivelurile NTG sunt menţinute relativ constante pentru o perioadă de 24 de ore, deşi există variabilitate intraindividuală şi interindividuală. Plasturii transdermici NTG trebuie îndepărtaţi după 12 până la 14 ore de utilizare în fiecare zi.

Dinitrat de izosorbid şi mononitrat de izosorbid. Extracţia hepatică de primă trecere transformă dinitratul de izosorbid în circulaţie (ISDN) în izosorbid-5-mononitrat (5-ISMN), componenta activă şi, într-o măsură mai mică, în 2-mononitrat. Toţi aceşti trei compuşi ating concentraţii mari în plasmă. Aproximativ 50% până la 60% din compusul de bază ISDN este convertit în 5-ISMN.

5-ISMN este complet absorbit cu o biodisponibilitate de aproape 100%. Atât formulările standard, cât şi cele cu eliberare controlată au fost studiate pe larg. Ori de câte ori nivelurile sanguine la starea de echilibru ale nitraţilor organici sunt menţinute pentru o perioadă semnificativă de timp, se poate dezvolta toleranţă la nitraţi. Programele de dozare pe termen lung concepute pentru a evita toleranţa la nitraţi sunt stabilite pentru 5-ISMN (se administrează două doze de 20 mg din preparatul standard la 7 până la 8 ore distanţă), precum şi pentru ISDN (maximum două sau trei doze pe zi). Preparatele ISDN sau 5-ISMN cu eliberare controlată sunt administrate ca doză unică o dată pe zi. Dozele şi preparatele standard sunt prezentate în Tabelul 5-2.

Indicaţii pentru nitraţi

Nitraţii sunt utilizaţi pentru tratamentul unei game largi de sindroame anginoase, inclusiv angina de efort acută (sublinguală, bucală sau spray orală NTG); profilaxia stabilă a anginei

pectorale (oral, topic sau bucal); angină instabilă (intravenoasă, topică sau orală); IM acut (intravenos); şi insuficienţă cardiacă congestivă (intravenoasă, topică sau orală).

Terapia cu nitraţi pentru congestive

Insuficienţă cardiacă

Combinaţia de nitraţi cu acţiune prelungită şi hidralazină a fost una dintre primele regimuri care a arătat că terapia vasodilatatoare ar putea influenţa în mod favorabil rezultatul în insuficienţa cardiacă cronică.21 Mai multe studii au documentat beneficii hemodinamice acute favorabile cu nitraţii organici, care includ scăderea presiunii de umplere a ventriculului stâng (presiunea în pană pulmonară a LVEDP) şi scăderea presiunii arteriale pulmonare însoţite doar de o mică modificare a presiunii arteriale pulmonare. presiune.22-24 Doze mai mari de nitraţi decât cele utilizate în angina pectorală sunt de obicei necesare în insuficienţa cardiacă, cum ar fi 60 până la 90 mg de ISDN oral, 2 până la 3 inchi de unguent NTG sau 0,6 până la 1,0 mg/h NTG transdermic. NTG sau ISDN intravenos pot fi utile în special la pacienţii critici cu insuficienţă cardiacă congestivă floridă. Un studiu din Israel a demonstrat eficacitatea superioară a ISDN intravenos cu doze mari în comparaţie cu doze mari de furosemid plus ISDN în doză mică la subiecţii cu edem pulmonar sever.25 Studiul African-American Heart Failure Trial (A-HeFT)26 poate stimula utilizarea crescută a unei combinaţii ISDN-hidralazină în insuficienţa cardiacă (vezi mai târziu). Este probabil ca terapia cu nitraţi în insuficienţa cardiacă să fie subutilizată de mulţi medici. Un sondaj de peste 300 de specialişti în insuficienţă cardiacă confirmă utilizarea nitraţilor la până la 80% până la 90% dintre astfel de pacienţi, cu o utilizare mai mare la subiecţii mai bolnavi.27 Administrarea concomitentă de hidralazină a fost raportată la cel puţin 25% dintre pacienţi.

Toleranţă la nitraţi

Fenomenul de toleranţă la nitraţi, odată discutat şi ignorat de mulţi clinicieni, este acum stabilit dincolo de orice îndoială rezonabilă. Mecanismul sau mecanismele precise implicate rămân incomplet rezolvate (vezi Fig. 5-2). Toleranţa la nitraţi apare clinic ori de câte ori nivelurile de nitraţi din sânge sunt susţinute timp de multe ore fără un interval fără nitraţi sau fluctuaţii majore ale nivelurilor de nitraţi. De interes, nivelurile plasmatice de nitraţi organici sunt crescute în prezenţa toleranţei. Toleranţa a fost documentată în timpul tratamentului cu nitraţi al insuficienţei cardiace congestive, precum şi în angina pectorală stabilă. Deşi există relativ puţine dovezi directe pentru toleranţă atunci când nitraţii intravenos sunt administraţi pentru angina instabilă sau IM acut, este adesea necesară creşterea dozei pentru a controla durerea toracică; este probabil ca o anumită diminuare a acţiunii nitraţilor să apară în timpul administrării intravenoase continue de NTG sau ISDN în angina instabilă sau IM acut.

Mecanisme de toleranţă propuse – vechi şi noi

In vitro, toleranţa vasculară este însoţită de o conversie metabolică redusă a nitraţilor în produsul farmacologic activ, NR.11 Acest concept este susţinut de date in vivo în care cantitatea de NO expirat scade pe măsură ce se dezvoltă toleranţa la nitraţi; cu

nitroprusiatul de sodiu donor direct de NO, nu se dezvoltă toleranţa şi nici nu există nicio scădere a NO expirat.28 Există o mare varietate de ipoteze cu privire la patogeneza toleranţei.15,29 Mulţi experţi consideră că există multiple mecanisme contributive şi nicio teorie dominantă nu este acceptată de toţi.

Ipoteza sulfhidril sugerează că procesul de formare a NO din nitraţii organici epuizează grupările sulfhidril intracelulare.11 Când vasele de sânge sunt studiate in vitro, există dovezi substanţiale pentru teoria sulfhidril; cu toate acestea, validitatea ipotezei sulfhidril sau tiol a fost mult timp pusă sub semnul întrebării. În experimentele cu vase izolate, sunt adesea utilizate concentraţii extrem de mari de NTG şi toleranţa poate fi indusă în decurs de 1 oră. Cu toate acestea, în situaţii clinice, concentraţiile nanomolare de nitraţi sunt eficiente din punct de vedere terapeutic, în timp ce timpul de expunere pentru dezvoltarea toleranţei la nitraţi este de cel puţin câteva ore. Donorii de sulfhidril, cum ar fi acetilcisteina sau metionina (donatorul indirect de sulfhidril) ar putea, teoretic, să contracareze toleranţa prin furnizarea de sulfhidril.

Tabelul 5-2 Formulări cu nitraţi: recomandări de dozare şi farmacocinetică*

*Dozele mai mari sunt adesea necesare în insuficienţa cardiacă.

Efectul persistă în timp ce tableta este intactă în cavitatea bucală.

* Două doze zilnice la cel puţin 6 ore distanţă (de exemplu, ora 8, ora 3). § Plasturele trebuie îndepărtat zilnic timp de 10-12 ore.

ISDN, dinitrat de izosorbid; ISMN, mononitrat de izosorbid;

NTG, trinitrat de gliceril (nitroglicerina); SR, eliberare susţinută. De la Abrams J: Nitraţi, Cardiol Clin: Ann Drug Ther 1997;1:25-40.

(-SH) în celulele vasculare sau prin formarea de nitrozotioli extracelulari (RSNO) (vezi Fig. 5-1), care ar putea intra în celula vasculară pentru a stimula direct guanilat ciclaza.11 La voluntari umani, acetilcisteina poate oferi o anumită protecţie împotriva toleranţei la nitraţi în vene, dar nu şi în arterele de dimensiuni medii. toleranţa la nitraţi rămâne confuză (a se vedea recenziile lui Boesgaard şi colegii,30 Fung şi Bauer,11 şi Horowitz15). În orice caz, problema practică a furnizării de tioli exogeni cu nitraţi administraţi concomitent exclude o astfel de abordare – cu excepţia situaţiilor experimentale. Deşi teoria epuizării tiolului este importantă din punct de vedere istoric şi bine stabilită experimental, ea nu mai este considerată de mulţi experţi ca fiind explicaţia principală a toleranţei la nitraţi.

Ipoteza neuroumorală. Acest construct sugerează că dilatarea venoasă indusă de nitraţi duce la reducerea preîncărcării şi la activarea reflexă a sistemelor renină-angiotensină şi adrenergice care au ca rezultat vasoconstricţie arteriolară compensatorie, care poate reduce perfuzia şi funcţia renală.29,33-37 În insuficienţa cardiacă congestivă, o perfuzie prelungită de NTG creşte activitatea catecolaminelor,

endotelinei şi endotelinei plasmatice; întrucât nivelurile de peptidă natriuretică atrială vasodilatatoare scad.33 În consecinţă, poate exista şi reglarea afectată a sării şi apei cu retenţie de lichide; hematocritul scade în timpul aplicării prelungite a plasturelui NTG şi greutatea corporală creşte. Inhibarea concomitentă a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau administrarea blocantului receptorilor angiotensinei (BRA) poate reduce toleranţa la nitraţi în insuficienţa cardiacă congestivă; cel puţin, combinaţia celor două medicamente poate fi eficientă clinic. Cu toate acestea, beneficiile administrării combinate de inhibitori ai ECA şi nitrat ARB nu au fost consistente; a fost observată o îmbunătăţire semnificativă cu terapia combinată în unele rapoarte, dar nu în toate.29,34-36.

Ipoteza stresului oxidant-vasoconstricţie. Lucrările lui Munzel, Bassenge, Harrison şi colegii lor au sugerat un mecanism important pentru toleranţa la nitraţi.15,31,32,37-39 Aceşti investigatori au demonstrat în mod concludent că expunerea vasculară la nitraţi organici are ca rezultat producerea celulelor endoteliale de specii de radicali liberi de oxigen, care cresc sensibilitatea celulelor musculare netede vasculare la angioladotensină II şi catecholadotelină. Deteriorarea experimentală sau îndepărtarea endoteliului are ca rezultat o mai puţină atenuare a acţiunii nitraţilor. Această ipoteză oferă un potenţial rol terapeutic pentru antioxidanţi în reducerea stresului oxidant, precum şi probabilitatea scăzută de dezvoltare şi menţinere a toleranţei. O serie de studii au demonstrat un posibil rol al vitaminelor C şi E, precum şi al altor antioxidanţi, cum ar fi hidralazina, în reducerea sau prevenirea toleranţei.39-42 Cu toate acestea, Fung a propus o explicaţie complexă pentru toleranţa la nitraţi care nu sprijină stresul oxidativ ca mecanism principal al toleranţei la nitraţi (vezi mai jos).43

Ipoteza aldehidei hidrogenazei mitocondriale (ALDH-2). În 2002, Chen, Zhang şi Stamler au propus că enzima mALDH sau ALDH-2 este în primul rând responsabilă pentru biotransformarea şi denitrificarea NTG, catalizând conversia NTG în 1,2-gliceril dinitrat în mitocondrii. (adică, a promovat dezvoltarea toleranţei NTG). Autorii sugerează că „... acumularea de produse secundare NTG şi/sau NO în mitocondrii poate duce la deteriorarea mitocondrială şi decuplarea respiraţiei.13 În plus, stresul oxidativ şi speciile reactive de oxigen au atenuat biotransformarea NTG". Astfel, inhibarea ALDH-2 este postulată a fi o cauză majoră a toleranţei la nitraţi. Ulterior, Munzel şi colegii au legat toleranţa la nitraţi cu inhibarea ALDH-2 şi afectarea metabolismului NTG, disfuncţia endotelială şi creşterea producţiei mitocondriale de ROS.13 Aceşti investigatori cred că „disfuncţia mitocondrială joacă un rol cheie în evoluţia toleranţei la nitraţi". Parker şi Gori evaluează în continuare aceste fenomene în mai multe comentarii detaliate.14,31,32 În 2005, Chen şi asociaţii au publicat dovezi că bioconversia prin mALDH a concentraţiilor relevante clinic de NTG are ca rezultat activarea guanilat-ciclazei, producerea de cGMP şi vasodilataţie. de toleranţă la nitraţi.9 (Vezi comentariile anterioare despre controversele referitoare la mALDH şi toleranţa la nitraţi).

Oxidarea tionitratului. HL Fung, un contribuitor de lungă durată la cunoştinţele noastre despre farmacoterapia nitraţilor, sugerează că tiolii multipli sunt importanţi în bioactivarea nitraţilor şi sunt implicaţi în dezvoltarea toleranţei la nitraţi.8 El contestă faptul că ipoteza aldehidei dehidrogenazei mitocondriale este singurul contributor la biotransformarea nitraţilor şi toleranţa ulterioară la nitraţi (comunicarea personală la nitraţi).

Ipoteza sistemului nervos autonom. Noile cercetări sugerează o interacţiune a nitraţilor organici cu sistemul nervos autonom (ANS) atât la nivelul zonelor periferice, cât şi centrale. De exemplu, sinteza NO în trunchiul cerebral inhibă zonele medulare care modulează fluxul simpatic; această acţiune este pierdută în prezenţa toleranţei la nitraţi – posibil legată de activitatea anormală a oxidului nitric sintazei (NOS) a sistemului nervos central.44 „O pierdere dependentă de toleranţă a unui mecanism inhibitor de simpatoină ar putea reduce răspunsurile vasodilatatoare la donatorii de NO din vasele de rezistenţă, contribuind astfel la toleranţa la nitraţi."45. Terapia cronică cu nitraţi poate duce la creşterea fluxului simpatic şi la scăderea tonusului parasimpatic. Într-un model de porc, administrarea cronică de nitraţi a scăzut numărul de neuroni producători de NO din trunchiul cerebral cu o pierdere a efectelor inhibitoare ale NO asupra excitabilităţii simpatice.44 Aceste fenomene ar putea contribui la toleranţa la nitraţi.

Ipoteza L-Argininei. L-arginina, precursorul imediat al NO, este epuizată în prezenţa toleranţei la nitraţi; acest lucru contribuie la stresul oxidativ şi la decuplarea NOS, ducând la creşterea cerinţelor de L-arginine şi la epuizarea relativă a L-argininei. Există o reducere asociată a rezervelor de tetrahidrobiopterina (BH4), o situaţie care contribuie şi mai mult la disponibilitatea deficitară a NO şi la decuplarea NOS. Peroxinitratul poate oxida BH4, crescând NOS dar şi anioni oxidativi. Înlocuirea cu folat creşte rezervele de BH4 şi poate preveni sau inversa toleranţa la nitraţi, independent de efectele antioxidante ale acidului folic.46 Aceste fenomene pot fi caracterizate ca leziuni ale sistemului de transport al argininei cauzate de nitraţii exogeni. Date considerabile sugerează că suplimentarea cu folat sau L-arginina are ca rezultat funcţia susţinută de NOS şi prevenirea sau ameliorarea toleranţei la nitraţi.42,46-49.

Relaţia nitrat-hidralazină. Experimental, administrarea concomitentă a hidralazinei în timpul terapiei cu nitraţi previne toleranţa hemodinamică în insuficienţa cardiacă.22-24,50 Hidralazina ajută, de asemenea, la menţinerea fluxului sanguin renal atunci când este administrată concomitent cu ISDN.22 Acum este recunoscut că hidralazina poate acţiona parţial ca un antioxidant, reducând stresul oxidant şi efectele sale adverse asupra toleranţei la hidralazină. poate fi stingerea stresului oxidativ în prezenţa nitraţilor organici. Un număr de studii au combinat dinitratul de izosorbid (ISDN) şi hidralazina (H) şi au demonstrat rezultate pozitive fără toleranţă la subiecţii cu insuficienţă cardiacă congestivă (CHF). În primul studiu privind insuficienţa cardiacă vasodilatatoare (V-HeFT I), această combinaţie a fost eficientă

în reducerea mortalităţii în comparaţie cu placebo şi cu a-blocant prazosin.21 Studiul respectiv a fost primul care a demonstrat o scădere a mortalităţii în orice studiu cu medicamente CHF. În analizele retrospective atât ale V-HeFT-I cât şi ale V-HeFT-II, combinaţia de ISDN şi hidralazină a fost observată a fi mai eficientă la negri decât la albi.51 Alte date sugerează diferenţe în răspunsurile vasodilatatoare endoteliale între subiecţii de culoare şi albi.52

Studiul African-American Heart Failure (A-HeFT), finalizat în 2004, a fost conceput în parte datorită datelor pozitive cu o combinaţie ISDN-H.26 Raţiunea A-HeFT a valorificat conceptul de disponibilitate crescută a NO prin furnizarea atât de ISDN, cât şi de hidralazină pacienţilor afro-americani cu insuficienţă cardiacă. S-a sugerat că negrii au răspunsuri vasomotorii endoteliale scăzute, scăderea răspunsului la oxidul nitric (NO) şi un sistem renină angiotensină mai puţin activ decât albii.51,52 Studiul A-HeFT.

Nu. la Risc

Placebo

Dinitrat de izosorbid plus hidralazina

Figura 5-3 Estimările Kaplan-Meier ale supravieţuirii globale. Anchetatorii A-HeFT au raportat că o doză fixă de dinitrat de izosorbid plus hidralazină a crescut supravieţuirea atunci când este adăugată la terapia standard la pacienţii de culoare neagră cu insuficienţă cardiacă. (Redesenat din Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab., pentru cercetătorii afro-americani privind insuficienţa cardiacă: combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2052.)

au înrolat 1005 subiecţi de culoare cu insuficienţă cardiacă de clasa III sau IV sau mărire a ventriculului stâng, care au fost urmăriţi pentru o medie de 10 luni26. Diferenţele dintre combinaţia de medicamente şi placebo au fost puternice (Fig. 5-3).

Un interes deosebit este posibilitatea ca hidralazina, cunoscută a fi un captator de radicali liberi, să fi prelungit activitatea fiziologică a ISDN, permiţând beneficii hemodinamice prelungite cu o toleranţă mai mică sau deloc la nitraţi pe parcursul studiului. Autorii sugerează că hidralazina a oferit „protecţie împotriva degradării oxidului nitric indusă de stresul oxidativ”26, deşi nu sunt disponibile dovezi directe specifice care susţin această ipoteză. Datele experimentale considerabile confirmă că scăderea disponibilităţii NO şi disfuncţia vasomotorie endotelială sunt frecvente în modelele de insuficienţă cardiacă, cu o serie de consecinţe adverse legate de afectarea funcţiei musculare cardiace. În plus, conceptul că hidralazina prelungeşte durata eficacităţii la nitraţi, atenuând sau chiar prevenind toleranţa la nitraţi, este esenţial pentru proiectarea A-HeFT. Rezultatele puternic pozitive ale A-HeFT, deşi nu sunt definitive, par să susţină ipoteza „hidralazina este un antioxidant”, aşa cum au sugerat Munzel şi colegii în 199650.

În iunie 2005, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din Statele Unite a aprobat o pilulă combinată ISDN-hidralazină (BiDil) pentru utilizare în Statele Unite. Este probabil ca această combinaţie să fie ulterior testată într-o varietate de condiţii clinice. Dacă, aşa cum rămâne nedovedit până în prezent, un captator de radicali liberi, cum ar fi hidralazina, poate susţine cu adevărat acţiunea nitraţilor fără sechele adverse, nitraţii vor fi din nou în fruntea terapiei cardiovasculare.

Câteva recenzii remarcabile despre bioactivarea nitraţilor şi toleranţa la nitraţi sunt recomandate cititorului interesat.14,15,31,32,46 Este clar că povestea toleranţei la nitraţi rămâne incompletă şi nerezolvată. Teoriile tiolului şi ale stresului oxidativ sunt convingătoare. Interacţiunile dintre nitraţii organici, stresul oxidativ şi tiolii de diverse origini par a fi esenţiale, dar mai avem mult de parcurs pentru a înţelege şi dezlega aceste fenomene complexe.

Nitraţii pot fi nocivi?

S-a presupus de mult timp că terapia cu nitraţi organici este benefică, sau cel puţin neutră, în prezenţa toleranţei la nitraţi. Vasoconstricţia arterei coronare după administrarea de acetilcolină în timpul angiografiei coronariene după îndepărtarea plasturelui transdermic NTG a fost documentată.53 Simptomele de rebound ale anginei nocturne au fost observate în mai multe studii în timpul perioadei de patch-off cu terapia intermitentă cu plasturi NTG la subiecţii cu angină. terapia cu nitraţi la pacienţii cu boală coronariană poate fi asociată cu rezultate clinice adverse. Aceste date provocatoare, dacă ar fi confirmate, ar putea explica parţial de ce nu s-a demonstrat că nitraţii reduc ratele de morbiditate şi mortalitate în cele două studii clinice mari postIM, ISIS-4 şi GISSI-4. După cum sa discutat, datele din studiile de toleranţă la nitraţi confirmă creşterea stresului oxidativ, scăderea biotransformării NTG, scăderea activităţii eNOS şi disfuncţia endotelială în prezenţa administrării de nitraţi. Aceste fenomene sugerează că toleranţa la nitraţi poate să nu fie neutră sau benignă.

Prevenirea toleranţei

Utilizarea dozării excentrice cu nitraţi orali cu acţiune scurtă (ISMN, ISDN) (de exemplu, două doze pe zi administrate la 7 până la 8 ore) este metoda cea mai simplă şi cea mai fiabilă de a evita toleranţa.11,29,57-59 Multe studii la pacienţii cu angină de efort arată că toleranţa poate fi evitată sau minimizată printr-o abordare de dozare interval. O singură doză zilnică de nitrat oral cu acţiune prelungită (ISDN, 5-ISMN) este, de asemenea, eficientă în prevenirea toleranţei, probabil pentru că aceasta permite creşterea şi scăderea nivelurilor plasmatice ale medicamentului. Administrarea plasturelui cu nitroglicerină necesită o strategie de dozare intermitentă de 12 până la 14 ore şi între 10 până la 24 de ore în fiecare zi. Chiar şi atunci când este stabilită toleranţa la nitraţi, nitraţii sublinguali îşi păstrează efectul terapeutic. Creşterea dozei cu nitraţi poate fi utilă pentru evitarea sau depăşirea toleranţei la nitraţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi sindroame coronariene.60

Toleranţă încrucişată la nitraţi

Toleranţa la nitraţii cu acţiune prelungită poate duce, de asemenea, la toleranţă încrucişată la nitraţii cu acţiune scurtă şi invers, aşa cum se arată pentru vasele de capacitate antebraţ, diametrul arterei coronare şi performanţa de toleranţă la efort în timpul terapiei NTG intravenoase.

Toleranţă versus rezistenţă

Dozele mari de NTG intravenos (peste 200 |ag/min) sau dozele foarte mari de ISDN nu au ocazional efect hemodinamic, chiar şi atunci când sunt administrate în absenţa terapiei anterioare cu nitraţi. Acest fenomen a fost numit rezistenţă la nitraţi şi a fost bine documentat în insuficienţa cardiacă congestivă.15,60,61 Activarea intensă a renină-angiotensină şi inducerea accelerată a toleranţei pot contribui la rezistenţa la nitraţi, care este în general observată numai în insuficienţa cardiacă biventriculară severă.

Efectele secundare ale nitraţilor

Durerile de cap sunt cel mai frecvent efect advers al terapiei cu nitraţi; acestea duc adesea la pierderea acceptării de către pacient a nitraţilor prescrişi. O scădere a durerilor de cap în timp este frecventă şi poate reflecta parţial adaptarea subiectivă, toleranţa arterială sau ambele.

Hipotensiunea arterială (de exemplu, tensiunea arterială sistolică mai mică de 100 mm Hg sistolică) apare la aproximativ 10% dintre pacienţii cărora li se administrează NTG intravenos cu doze mici şi poate fi inversată prin întreruperea perfuziei sau reducerea ratei. În cazul nitraţilor orali, hipotensiunea arterială simptomatică apare rar fără alte terapii, cum ar fi antagoniştii Ş-adrenergici sau blocanţii de calciu dihidropiridinici. În astfel de cazuri, ar trebui luată în considerare reducerea dozei de medicament sau schimbarea agentului. Mulţi indivizi experimentează ameţeli, presincopă sau chiar sincopă la expunerea iniţială la NTG sublingual.

Alte reacţii adverse ocazionale includ hipoxemia la pacienţii cu boală pulmonară cronică din cauza nepotrivirii crescute a ventilaţiei perfuziei. Terapia NTG intravenoasă prelungită cu doze mari a provocat rareori methemoglobinemie cu cianoză.

Nitraţi şi inhibitori ai fosfodiesterazei-5

Inhibitorii fosfodiesterazei-5 (PDE-5) sunt utilizaţi pentru a trata disfuncţia sexuală la bărbaţi; acestea includ sildenafilul, tadalafilul şi valdenafilul.62 Aceşti agenţi îmbunătăţesc funcţia erectilă a penisului prin creşterea relaxării muşchilor netezi, ceea ce are ca rezultat ingurgitarea corpului cavernos, compresia venoasă şi rigiditatea susţinută a penisului. Mecanismul de acţiune - inhibarea prelungită a PDE-5 - permite o acţiune mai mare şi mai lungă a cGMP, îmbunătăţind astfel funcţia sexuală masculină. Cele trei medicamente disponibile au demonstrat un nivel ridicat de îmbunătăţire la bărbaţii cu disfuncţie erectilă (DE) din multe cauze.

Riscul unei interacţiuni farmacologice adverse a agenţilor PD5 în prezenţa nitraţilor organici este dezvoltarea hipotensiunii arteriale majore care rezultă din creşterea disponibilităţii NO, cuplată cu o degradare scăzută a cGMP. Astfel, nitraţii, inclusiv nitroglicerina sublinguală şi transdermică, sunt contraindicaţi în timpul expunerii la inhibitorii PDE-5. Durata de timp de la ingestia unui inhibitor de PDE-5 în timpul căruia nitraţii sunt excluşi este variabilă şi depinde de medicamentul utilizat. Pentru agenţii cu acţiune scurtă – sildenafil şi valdenafil – intervalul de timp „fără nitraţi" este de 24 de ore, dar pentru tadalafilul cu acţiune mai lungă, această perioadă este de până la 48 de ore, timp în care utilizarea concomitentă a unui nitrat şi a inhibitorului PDE-5 este clar contraindicată60.

Terapie combinată pentru sindroamele anginoase

Deşi experienţa clinică abundentă susţine practica combinării nitraţilor cu blocante Ş şi/sau CCB în terapia sindroamelor anginoase, nu există dovezi că adăugarea de nitraţi la utilizarea altor agenţi antianginosi scade ratele de morbiditate sau mortalitate.

Combinaţia de Ş-blocare şi nitraţi este standard în terapia anginei pectorale. Ş-blocantele scad ritmul cardiac şi tensiunea arterială şi pot creşte dimensiunea cavităţii ventriculare stângi; nitraţii acţionează în primul rând prin reducerea preîncărcării şi, într-o măsură mai mică, a postîncărcării şi adesea duc la tahicardie şi o inimă mai mică. Nu par să existe interacţiuni farmacocinetice între aceste două clase de medicamente.

CCB şi nitraţii sunt, de asemenea, adesea combinaţi, dar există relativ puţine dovezi din studiile clinice ale unui efect antianginos crescut. Când se utilizează un nitrat, adăugarea unei nondihidropiridină (non-DHP) (de exemplu, verapamil, diltiazem) este preferabilă DHP-urilor asemănătoare nifedipinei din cauza reducerii semnificative a postsarcinii indusă de DHP-urile cu acţiune scurtă. Acţiunile hemodinamice ale verapamilului şi diltiazemului seamănă cu cele ale blocantelor Ş, cu un efect inotrop negativ şi o încetinire modestă a ritmului cardiac, în timp ce DHP-urile cu acţiune scurtă pot creşte în mod reflex ritmul cardiac. Combinaţiile recomandate pentru angina cronică stabilă sunt un nitrat plus un blocant Ş, un nitrat plus un CCB care încetineşte rata sau un blocant Ş plus un CCB DHP.58,59

Terapia triplă cu nitraţi, Ş-blocante şi CCB este frecvent utilizată la subiecţii cu angină continuă. Cu toate acestea, o astfel de abordare implică riscul de hipotensiune arterială în exces, precum şi potenţiale interacţiuni adverse între un blocant Ş şi un CCB care încetineşte rata (de exemplu, efecte inotrope negative aditive, inhibare aditivă sinoatrială, nodale atrioventriculară cu verapamil sau diltiazem). În plus, nu sunt disponibile date din studiile clinice care să susţină eficacitatea unui regim cu trei medicamente.

Donatori direcţi de oxid nitric: nitroprusiat de sodiu

SNP este prototipul unui donator direct de NO, care eliberează NO în celula musculară netedă vasculară fără a necesita conversie enzimatică (vezi Fig. 5-1). Astfel, SNP vasodilata toate vasele, atat venoase cat si arteriale, si microcirculatia. Poate pentru că acest agent este

un donator direct de NO, toleranţa nu a fost documentată cu utilizarea sa. SNP vasodilata arteriolele coronare mici (mai putin de 100 mm in diametru), care ar putea induce un fenomen de furt coronarian, in cadrul aterosclerozei coronariene. Într-un studiu important, Mann şi colegii6 au arătat că atunci când SNP a fost administrat la pacienţii cu boală coronariană, fluxul sanguin miocardic regional a scăzut semnificativ. În schimb, după administrarea sublinguală a NTG, fluxul regional a crescut. Din acest motiv, SNP nu este medicamentul de elecţie atunci când este necesară reducerea tensiunii arteriale în prezenţa ischemiei miocardice active. Cu toate acestea, medicamentul este adecvat în insuficienţa cardiacă congestivă severă sau acută care necesită postîncărcare intravenoasă şi reducerea preîncărcării în absenţa ischemiei miocardice în curs.

SNP este transformat în cianomethemoglobină şi cianura liberă în celulele roşii din sânge; cianura liberă este în continuare transformată în tiocianat în ficat şi eliminată de rinichi cu un timp de înjumătăţire de 7 zile. Astfel, cianura se poate acumula cu doze mari prelungite de SNP şi poate produce acidoză lactică. Inactivarea cianurii de către ficat poate fi limitată de disponibilitatea grupărilor tiol, iar administrarea de tiosulfat poate proteja împotriva toxicităţii SNP.63

SNP rămâne util pentru managementul acut al urgenţelor hipertensive şi al insuficienţei cardiace congestive severe. Se administreaza doar intravenos, solutia trebuie ferita de lumina, iar extravazarea tesuturilor trebuie evitata. Monitorizarea tensiunii arteriale fie cu un cateter arterial permanent, fie cu un sistem automat neinvaziv este necesară din cauza potenţialului de scădere rapidă a tensiunii arteriale.

BLOCANTE DE CANALE DE CALCIU

CCB sunt agenţi care inhibă câteva funcţii specifice dependente de calciu în sistemul cardiovascular. Prin scăderea contracţiei şi tonusului muşchilor netezi vasculari, acestea produc vasodilataţie periferică şi coronariană. Non-DHP-urile au un efect inotrop negativ, care este o acţiune nedorită dacă devine excesivă. Anumite CCB (de exemplu, verapamil, diltiazem) inhibă conducţia nodale SA şi AV dependentă de calciu. CCB-urile sunt aprobate pentru utilizare în hipertensiune arterială, angina pectorală şi tahicardii supraventriculare acute. În Statele Unite, cele mai frecvent utilizate CCB disponibile sunt diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina şi felodipina. Bepridilul, isradipina şi nicardipina sunt disponibile, dar sunt utilizate relativ rar; nimodipina este utilizată de obicei numai pentru hemoragia subarahnoidiană sau anevrismul cerebral rupt.

Mecanisme fundamentale ale blocantelor canalelor de calciu

Canalul de calciu ca loc de acţiune

CCB interferează cu intrarea Ca2+ în celule prin canalele de calciu de tip L şi T dependente de voltaj.64 Principalele locuri de acţiune cardiovasculară sunt (1) celulele musculare netede vasculare, (2) miocitele cardiace şi (3) celulele nodale SA şi AV. Prin legarea de situsuri specifice, cunoscute ca subunităţi, în proteinele canalului de calciu, aceşti agenţi

sunt capabili să diminueze gradul în care porii canalului de calciu se deschid ca răspuns la depolarizarea tensiunii (Fig. 5-4).

Structura moleculară. Canalul de calciu este format din patru subunităţi cu greutate moleculară mare, numite al, a2, Ş şi y. Dintre acestea, este subunitatea al care conţine porii canalelor de calciu şi locurile de legare pentru CCB. Subunităţile au o structură complexă cu patru domenii majore (vezi Fig. 5-4), fiecare cu şase unităţi transmembranare.65 Porii canalelor de calciu există între a cincea şi a şasea unităţi. Senzorul de tensiune este situat lângă a patra unitate transmembranară a fiecărui domeniu.

Există două aspecte importante de reglementare ale blocării canalelor de calciu. În primul rând, când adenozin monofosfatul ciclic (cAMP) activează protein kinaza A pentru a fosforila canalul de calciu, există un număr de situsuri de fosforilare pe porţiunea COOH-terminală a fiecărei subunităţi a1. O astfel de fosforilare permite canalului să persistă într-o stare mai deschisă. În al doilea rând, subunitatea Ş se leagă de legătura citoplasmatică dintre domeniile I şi II ale subunităţii yl şi, prin urmare, îmbunătăţeşte deschiderea canalului de calciu.64

Site-uri de legare a medicamentelor. Există cel puţin trei locuri de legare pentru aceste medicamente, cunoscute în mod obişnuit ca V sau fenilalchilamină; N sau DHP; şi D, sau benzotiazepină, situsuri de legare (identificate de agenţii prototip verapamil, nifedipină şi, respectiv, diltiazem). Situl de legare N este denumit şi situsul DHP, la care se crede că se leagă toate DHP-urile. Fiecare dintre diferiţi agenţi se leagă de site-uri specificate pe diferite domenii şi niciunul nu se leagă de toţi porii din toate domeniile. Astfel, blocarea canalelor de calciu nu poate fi niciodată completă.

Canale de calciu: tipuri L şi T

Cea mai importantă proprietate a CCB este de a inhiba selectiv fluxul spre interior al Ca2+ purtător de sarcină atunci când canalul de calciu devine permeabil sau „deschis". Există cel puţin două tipuri de canale de calciu relevante pentru tratamentul tulburărilor cardiovasculare: tipurile L şi T. Canalul major de calciu legat de antagonismul farmacologic, canalul de tip L (cu acţiune prelungită, cu activare lentă) dependent de tensiune, este blocat de toate CCB-urile disponibile. Funcţia canalului de tip L este de a permite intrarea suficientă Ca2+ pentru iniţierea contracţiei prin eliberarea de calciu intracelular indusă de calciu din reticulul sarcoplasmatic.

Canalul de tip T (tranzitoriu) apare la potenţiale mai negative decât tipul L şi probabil joacă un rol important în depolarizarea iniţială a ţesutului nodal SA şi AV. Canalul de calciu de tip L se găseşte în muşchiul neted vascular, în muşchiul neted nevascular în multe ţesuturi şi într-un număr de ţesuturi necontractile. Blocarea canalului de tip L este responsabilă pentru acţiunile farmacologice ale CCB-urilor disponibile.

Proprietăţile farmacologice ale blocantelor canalelor de calciu

Efecte farmacodinamice

În ciuda diversității lor structurale și a diferențelor de legare, CCB-urile prezintă multe acțiuni farmacologice importante comune. Cu toate acestea, există diferențe semnificative între locurile de acțiune ale DHP-urilor și ale non-DHP (Tabelul 5-3).

Acțiuni cardiovasculare majore ale calciului

Blocante de canale

Vasodilatația: Acest efect este mai accentuat în vasele arteriale și arteriolare decât pe vene și include vascularizația coronară; venele nu se dilată apreciabil cu CCB.

Efecte cronotrope și dromotrope negative asupra țesutului conducător nodal SA și AV (numai agenți non-DHP)

Efect inotrop negativ asupra celulelor miocardice; în cazul DHP, acest efect poate fi compensat de stimularea adrenergică reflexă după vasodilatația periferică.

Clasificarea blocanților canalelor de calciu

Efectele farmacodinamice diferite ale diferitelor CCB-uri explică clasificarea CCB-urilor. Toate DHP-urile se leagă de aceleași situsuri de pe subunitatea a1 și exercită un efect inhibitor al Ca2+ mai mare asupra mușchiului neted vascular decât asupra miocardului, ceea ce explică proprietatea lor comună de selectivitate vasculară. Astfel, efectul lor hemodinamic și terapeutic major este vasodilatația periferică și coronariană.

Nifedipina este DHP-ul prototip. Forma capsulară cu acțiune rapidă produce vasodilatație rapidă, atenuează hipertensiunea arterială și pune capăt atacurilor de spasm coronarian. Cu toate acestea, vasodilatația periferică rapidă produsă de această formulare poate avea ca rezultat hipotensiune arterială semnificativă și activare adrenergică reflexă, provocând adesea tahicardie și stimularea sistemelor simpatic și renină-angiotensină. Introducerea compușilor DHP cu acțiune cu adevărat lungă, cum ar fi amlodipina sau formulările cu eliberare susținută de nifedipină, felodipină sau isradipină, a dus la substanțial mai puține simptome din cauza efectelor secundare vasodilatatoare. Este o credință obișnuită că DHP-urile cu acțiune scurtă, în special nifedipina, reprezintă majoritatea rezultatelor clinice presupuse negative sau adverse în multe studii mai vechi.

Verapamilul și diltiazem-ul non-DHP, deși fiecare se leagă de site-uri diferite de pe subunitatea a1, au multe proprietăți în comun. Ambele acționează asupra țesutului nodal (SA și AV) și sunt eficiente din punct de vedere terapeutic în tahicardiile supraventriculare. Ambele scad rata de descărcare a sinusurilor. Aceste medicamente inhibă contractilitatea miocardică mai mult decât DHP-urile (adică sunt mai puțin selective vasculare). Atât verapamilul cât și diltiazem au efecte mai mari asupra nodului AV decât asupra nodului SA; explicația pentru aceasta se poate referi la dependența de frecvență. Astfel, există un acces mai bun la locurile de legare atunci când porul canalului de calciu este deschis. În timpul tahicardiei supraventriculare, canalul de calciu al nodului AV se deschide mai frecvent,

astfel încât CCB se leagă mai avid şi, prin urmare, mai specific inhibă nodul AV să întrerupă circuitul de reintrare.

În ceea ce priveşte efectele secundare, deoarece non-DHP-urile sunt mai puţin active asupra muşchiului neted vascular, produc mai puţine reacţii adverse vasodilatatoare decât DHP-urile. Tahicardia sinusală este mai puţin frecventă, în parte din cauza efectelor inhibitoare asupra nodului SA. Blocul AV de grad înalt este un risc în cazul bolii nodale AV preexistente sau în timpul coterapiei cu alte medicamente depresoare nodurilor AV, cum ar fi blocantele Ş. Non-DHP-urile au un efect depresiv mai marcat asupra funcţiei ventriculare decât DHP-urile. Constipaţia apare ca efect secundar cu verapamil, dar rareori cu diltiazem; acesta din urmă poate provoca edem periferic.

Selectivitate vasculară

Mecanismul celular al contracţiei musculare netede vasculare diferă de cel al miocardului. Deşi contracţia muşchilor netezi este în cele din urmă dependentă de calciu, kinaza miozină cu lanţ uşor este activată de calmodulină de calciu. În cazul miocardului uman, Godfraind şi asociaţii67 au propus ca raporturile dintre vasodilataţie şi inotropie negativă pentru prototipul CCB să fie de 10:1 pentru nifedipină, 1:1 pentru diltiazem şi 1:1 pentru verapamil. Alţi compuşi DHP au o selectivitate vasculară şi mai mare, de până la 1000:1. În ceea ce priveşte utilizarea clinică, aceste observaţii oferă baza pentru a considera o împărţire clinică a CCB-urilor în două grupuri: DHP-urile (adică, nifedipină şi analogii săi) şi non-DHP-urile (de exemplu, verapamil, diltiazem şi derivaţii lor).

Efecte noncardiovasculare

Deşi foarte activi asupra muşchilor netezi vasculari, CCB au un efect redus sau deloc asupra altor muşchi netezi din corp, cum ar fi cel al bronhiilor, intestinului sau tractului genito-urinar. Aceşti agenţi pot relaxa muşchiul neted uterin şi au fost utilizaţi în contracţiile premature. În general, se recomandă ca acestea să fie oprite înainte de livrare. Acest lucru reflectă probabil variaţii între ţesuturi, fie în structura, fie în funcţia canalelor lor de calciu. De asemenea, crucial pentru aplicabilitatea terapeutică a CCB este faptul că muşchiul scheletic nu răspunde la CCB convenţionale. Ca urmare, slăbiciunea muşchilor scheletici nu este un efect secundar al CCB. În muşchiul scheletic,

Eliberarea de calciu activată de depolarizare din reticulul sarcoplasmatic este sursa principală a creşterii calciului mioplasmatic. Astfel, numai miocardul, şi nu muşchiul scheletic, răspunde la intrarea calciului prin canalele de calciu dependente de tensiune, iar miocardul, dar nu muşchiul scheletic, are creşterea calciului contractil inhibată de CCB.

Farmacocinetica

Din punctul de vedere al interacţiunilor medicamentoase, toate CCB sunt metabolizate în ficat de un sistem enzimatic care este inhibat de cimetidină, antifungice azolice şi disfuncţie hepatică şi creşte în activitate de fenitoină şi fenobarbital. (Consultaţi Anexa 1 pentru informaţii despre dozare şi interacţiuni medicamentoase.)

Indicaţii majore pentru calciu

Blocante de canale

Hipertensiune arterială sistemică

Diferitele CCB acţionează asupra arteriolelor periferice. Sunt agenţi antihipertensivi eficienţi în toate grupele etnice şi de vârstă. Toate DHP-urile scad rezistenţa vasculară periferică şi par să aibă un efect diuretic suplimentar prost înţeles. Verapamilul şi diltiazem sunt vasodilatatoare mai puţin puternice; unii cred că efectul lor inotrop negativ poate contribui la mecanismul lor antihipertensiv. Tabelul 5-4 enumeră unele studii majore de hipertensiune în care a fost utilizat un CCB.

Angina pectorală

Deşi mecanismele antianginoase ale diferitelor tipuri de CCB diferă oarecum, aceste medicamente au unele proprietăţi: (1) vasodilataţie coronariană, în special în legătură cu constricţia coronariană indusă de efort şi (2) reducerea postsarcină din cauza scăderii tensiunii arteriale. În cazul verapamilului şi diltiazemului, este posibil ca încetinirea nodului sinusal, cu scăderea frecvenţei cardiace nonmaximale de efort şi efectul inotrop negativ, să contribuie la scăderea muncii miocardice.

Ca dilatatoare coronariene, CCB au un loc de acţiune asupra arborelui coronar diferit de cel al nitraţilor. CCB acţionează mai specific asupra vaselor mai mici de rezistenţă coronariană, unde tonusul este mai ridicat şi efectul inhibitor al calciului este mai marcat. CCB-urile sunt deosebit de eficiente în acele tipuri de angină cauzate de sau exacerbate de spasm coronarian sau constricţie, cum ar fi angina Prinzmetal sau angina indusă de frig. O privire de ansamblu asupra unui număr mare de studii cu medicamente pentru angina pectorală a concluzionat că CCB-urile au o eficacitate clinică foarte asemănătoare cu blocantele Ş.68

Tahicardie supraventriculară

Prin efectul lor inhibitor asupra nodului AV, verapamilul şi diltiazem întrerup circuitul de reintrare în tahicardiile supraventriculare şi sunt utile în terminarea acelor aritmii. Ele sunt, de asemenea, eficiente în încetinirea răspunsului ventricular în fibrilaţia atrială şi pot fi utilizate în fibrilaţia atrială cronică; DHP-urile sunt ineficiente pentru aceste aritmii din cauza efectelor minime asupra nodului SA şi AV.

Protecţie postinfarct

Verapamilul este autorizat în ţările scandinave pentru protecţia postinfarct la pacienţii la care blocantele fl- sunt contraindicate. În Danish Verapamil Infarct Trials DAVIT-1 şi DAVIT-2, un beneficiu protector modest împotriva decesului şi a evenimentelor ischemice cardiace la subiecţii post-IM a fost documentat la subiecţii fără antecedente de insuficienţă cardiacă. diltiazem în doză mare a redus ratele de ischemie recurentă şi infarct.70

Blocante specifice canalelor de calciu

Verapamil

După vasodilataţia periferică indusă de verapamil, debitul cardiac şi fracţia de ejecţie VS nu cresc la fel de mult ca în cazul DHP-urilor, probabil din cauza efectului inotrop negativ şi scăderii contractilităţii verapamilului.

Farmacocinetica

Timpul de înjumătăţire prin eliminare al comprimatelor standard de verapamil este de obicei de 3 până la 7 ore, dar creşte semnificativ în timpul administrării pe termen lung, precum şi la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. În cazul unei disfuncţii hepatice semnificative, doza de verapamil trebuie redusă cu 50% până la 75%. În disfuncţia renală semnificativă, cum ar fi un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, doza trebuie redusă cu 50%. Biodisponibilitatea este de doar 10% până la 20% (metabolismul hepatic de prim pasaj ridicat). Compusul părinte şi metabolitul hepatic activ norverapamil sunt excretaţi în proporţie de 75% prin rinichi şi 25% prin tractul gastrointestinal. Verapamilul se leagă de proteine în proporţie de 87% până la 93%.

Doza

Preparate orale. Doza obişnuită a preparatului standard este de 80 până la 120 mg tid. În timpul administrării orale pe termen lung, sunt necesare doze zilnice mai puţin frecvente (metaboliţi de norverapamil). Preparatele cu eliberare lentă (240 până la 480 mg pe zi) se administrează o dată sau de două ori pe zi.

Utilizare intravenoasă. Pentru tahicardiile supraventriculare de reintrare, un bolus de 5 până la 10 mg (0,1 până la 0,15 mg/kg) poate fi administrat timp de 2 minute şi repetat după 15 până la 20 de minute, dacă este necesar. După administrarea cu succes, doza poate fi oprită sau continuată la 0,005 mg/kg/min timp de aproximativ 30 până la 60 de minute, scăzând ulterior. Atunci când este utilizat pentru controlul frecvenţei ventriculare în fibrilaţia atrială, verapamilul poate fi administrat la 0,005 mg/kg/min, crescând după caz, sau sub formă de bolus intravenos de 5 mg urmat de un al doilea bolus de 10 mg dacă este necesar. În prezenţa bolii miocardice sau a medicamentelor care interacţionează, o doză foarte mică (0,0001 mg/kg/min) poate fi perfuzată şi titrată în sus faţă de răspunsul ventricular. Cu toate acestea, agenţii de încetinire AV mai siguri sunt disponibili pentru pacienţii cu afectarea funcţiei sistolice ale VS (digoxină, adenozină).

Efecte secundare

Efectele secundare includ dureri de cap, înroşirea feţei, ameţeli şi edem de gleznă - toate cu frecvenţă mai mică decât în cazul DHPs. Constipaţia apare la până la o treime dintre pacienţii cărora li se administrează verapamil. Efectul inotrop negativ al verapamilului poate precipita sau exacerba insuficienţa cardiacă congestivă. Când se utilizează verapamilul intravenos, riscul de hipotensiune arterială este crescut dacă pacientul primeşte fl-blocante sau alte vasodilatatoare sau are funcţia cardiacă deprimată.

Contraindicaţii

Sindromul sinusului bolnav şi boala nodal AV preexistentă sunt contraindicaţii relative la verapamilul intravenos şi oral. Utilizarea eficientă a preparatelor orale cu verapamil în aceste condiţii poate necesita un stimulator cardiac. În sindromul Wolff-Parkinson-White cu fibrilaţie atrială, verapamilul intravenos poate promova conducerea antegradă a impulsurilor pe tractul bypass, cu risc de fibrilaţie atrială foarte rapidă şi chiar fibrilaţie ventriculară. Într-o tahicardie ventriculară cu complex QRS larg, verapamilul este contraindicat deoarece efectele inotrope negative combinate cu cele vasodilatatoare periferice pot fi fatale; în plus, este puţin probabil ca verapamilul să pună capăt unei aritmii ventriculare. Verapamilul nu trebuie utilizat atunci când există o disfuncţie moderată sau severă a VS sau hipotensiune arterială severă.

Sarcina. Categoria C (utilizaţi numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt); nu sunt disponibile studii bine controlate.

Diltiazem

Diltiazem este utilizat pentru acelaşi spectru de boli cardiovasculare ca şi verapamilul: hipertensiune arterială, angina pectorală, prevenirea reintrarii nodale AV, tahicardie şi controlul frecvenţei în fibrilaţia atrială acută şi cronică. Profilul efectelor secundare este similar, cu excepţia faptului că constipaţia este mult mai puţin frecventă.

Farmacocinetica

Mai mult de 90% din diltiazem oral este absorbit, cu aproximativ 45% biodisponibilitate (metabolism hepatic de prim pasaj). Debutul acţiunii este în 15 până la 30 de minute; efectele de vârf apar la 1 până la 2 ore. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 4 până la 7 ore. Legarea de proteine este de 80% până la 90%. Diltiazem este acetilat în ficat la metabolitul activ desacetil diltiazem (40% din activitatea compusului părinte), care se acumulează în timpul terapiei pe termen lung. Doar 35% din diltiazem este excretat de rinichi, iar 65% este excretat de tractul gastrointestinal.

Doza

Doza orală standard de diltiazem cu acţiune scurtă este de 120 până la 360 mg pe zi, în trei sau patru doze zilnice divizate. Preparatele cu eliberare lentă se administrează o dată sau de două ori pe zi. Diltiazem generic este disponibil. Diltiazem intravenos (aprobat pentru aritmii) se administrează ca 0,25 mg/kg timp de 2 minute cu monitorizare electrocardiografică şi tensiune arterială; dacă răspunsul este inadecvat, doza se repetă apoi ca 0,35 mg/kg în 15 până la 20 de minute. Terapia de încărcare acută poate fi urmată de o perfuzie de 5 până la 15 mg/oră.

Efecte secundare

Efectele secundare sunt puţine şi limitate la dureri de cap, ameţeli şi edem de gleznă la 6% până la 10% dintre pacienţi. Preparatele cu eliberare prelungită sau lentă par să aibă un

profil de efecte secundare similar cu cel al placebo. Bradicardia sinusală şi blocul nodal AV de gradul I (sau mai mare) pot fi produse de diltiazem. Este important să se evite sau să se reducă doza la subiecţii cu boală nodale SA sau AV. În insuficienţa cardiacă cu disfuncţie semnificativă a VS (de exemplu, fracţia de ejecţie mai mică de 35%), acest medicament poate fi periculos. Dermatita exfoliativă şi erupţia cutanată apar ocazional. Efectele secundare ale diltiazemului intravenos seamănă cu cele ale verapamilului intravenos.

Contraindicaţii

Contraindicaţiile sunt similare cu cele ale verapamilului: depresie preexistentă a nodului SA sau AV, hipotensiune arterială, fracţie de ejecţie scăzută, insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială asociată cu sindromul Wolff-Parkinson-White. Fracţia de ejecţie a insuficienţei VS mai mică de 40% după IM este o contraindicaţie clară.68

Sarcina. Categoria C (utilizaţi numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt); nu sunt disponibile studii bine controlate.

Dihidropiridine

Acţiunea terapeutică majoră a DHP-urilor este dilataţia arterială şi arteriolară, care este responsabilă de eficacitatea acestora în hipertensiunea arterială şi angina pectorală, precum şi prinzmetal sau angina variantă şi fenomenul Raynaud. Efectele inotrope negative directe ale medicamentelor DHP sunt minime. Amlodipina este CCB de elecţie la pacienţii cu funcţia VS sever deprimată, deoarece nu scade contractilitatea VS la doze standard. Nu există dovezi semnificative clinic ale efectului DHP asupra nodului SA sau AV; aceşti agenţi nu sunt eficienţi în aritmiile supraventriculare. Ele pot fi combinate mai uşor cu P-blocante în hipertensiune arterială sau angina pectorală decât CCB care încetinesc rata, cu mai puţină îngrijorare cu privire la depresia nodurilor SA şi AV.

Dihidropiridine de prima generaţie

Nifedipina orală este dihidropiridina prototip. Se absoarbe rapid cu niveluri de vârf în sânge în 20 până la 45 de minute. şi o durată de acţiune de 4 până la 8 ore. Din cauza acestui timp de înjumătăţire scurt şi a dificultăţii de a controla gradul de scădere a tensiunii arteriale, este rareori utilizat în forma sa cu acţiune scurtă. Formele cu eliberare lentă sunt disponibile în prezent şi sunt preferate de unii medici. Doza pentru forma cu eliberare lentă este de 30 până la 90 mg o dată pe zi.

Contraindicaţii şi precauţii

Formele cu acţiune scurtă sunt în general contraindicate.

Efecte secundare

Deoarece DHP-urile nu au efecte SA sau AV, tahicardia reflexă poate apărea dacă are loc o scădere excesivă a tensiunii arteriale. Cefaleea poate apărea cu oricare dintre CCB, dar ele apar mai frecvent cu dihidropiridinele de prima generaţie.

Sarcina. Categoria C (utilizaţi numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt); nu sunt disponibile studii bine controlate.

Blocante de canale de calciu de a doua generaţie

Teoretic, DHP-urile mai selective vasculare, cum ar fi felodipina, isradipina, amlodipina şi nicardipina, ar trebui să fie mai sigure decât nifedipina în tratarea anginei sau a hipertensiunii, în special atunci când există afectarea funcţiei VS. Aceste medicamente pot produce efecte adverse la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, deşi felodipina şi amlodipina par a fi destul de sigure la pacienţii cu funcţie VS deprimată.71,72. Aceşti compuşi sunt DHP de alegere la subiecţii cu funcţie scăzută a VS sau cu antecedente de insuficienţă cardiacă.

Deşi amlodipina nu este mai selectivă vasculară decât nifedipina, are o farmacocinetică neobişnuită, inclusiv debut lent şi decalaj a legării de canalul de calciu şi un timp de înjumătăţire prelungit prin eliminare.73 Dozele, farmacocinetica, reacţiile adverse şi interacţiunile acestor agenţi sunt prezentate în Anexa 1. Studiile antihipertensive, amlodipina a devenit dihidropiridina preferată de majoritatea medicilor din emisfera vestică.

Interacţiuni medicamentoase ale blocanţilor canalelor de calciu

P-blocante. Verapamilul şi diltiazem contribuie la SA sau AV nodale, precum şi la depresie miocardică sau pot interacţiona prin mecanisme hepatice cu acei P-blocante metabolizaţi de ficat, cum ar fi propranololul şi metoprololul. Deşi aceste medicamente au fost combinate cu succes cu blocarea P în terapia anginei sau hipertensiunii arteriale, clinicienii ar trebui să monitorizeze pacienţii pentru posibile efecte adverse grave atunci când un CCB cu scădere a ratei este combinat cu un blocant P.

Digoxină. Verapamilul creşte nivelul de digoxină din sânge prin scăderea excreţiei renale a digoxinei. Creşterea blocului nodal AV poate fi gravă şi chiar fatală atunci când verapamilul este administrat intravenos la pacienţii cu intoxicaţie digitalică.

Diltiazem. În general, interacţiunile medicamentoase cu diltiazem sunt similare cu cele ale verapamilului. Diltiazem are un efect uşor sau neglijabil asupra nivelului de digoxină din sânge. Deşi diltiazem poate fi combinat cu precauţie cu blocarea P, combinaţia pare să nu fie mai eficientă în unele studii decât doza mare de diltiazem în sine. Cimetidina poate creşte biodisponibilitatea diltiazemului, ducând la o creştere cu 50% până la 60% a nivelurilor plasmatice de diltiazem.

Dihidropiridine. Combinaţia de DHP cu P-blocante este mai sigură decât cea cu CCB non-DHP. Când există depresie VS, efectele inotrope negative adăugate ale unui P-blocant şi DHP pot precipita insuficienţă cardiacă evidentă, dar acest lucru este neobişnuit; amlodipina sau felodipina este CCB de alegere la astfel de indivizi.

Blocante ale canalelor de calciu:

Controversa „Siguranţă”.

Începând cu 1995, o întrebare cu privire la siguranţa tuturor blocanţilor canalelor de calciu a fost ridicată când o analiză retrospectivă a formei cu acţiune scurtă de nifedipină a părut să crească atacurile de cord la pacienţii cu sindrom coronarian acut, dar datele au fost grupate cu toate CCB. Deoarece studiile prospective nu au confirmat aceste temeri şi medicii au câştigat experienţă cu non-dihidropiridinele cu eliberare lentă şi cu dihidropiridinele cu acţiune prelungită, cum ar fi amlodipina, această problemă a dispărut treptat. De fapt, mai multe studii antihipertensive au stabilit siguranţa şi beneficiul acestor agenţi.64,66

Două studii finalizate cu hipertensiune arterială cu dihidropiridine şi amlodipină au stabilit în cele din urmă siguranţa acestor agenţi. Tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) a fost un studiu pe 33.357 de pacienţi cu vârsta > 55 de ani cu hipertensiune arterială şi cel puţin un alt factor de risc comun al bolilor de inimă. Pacienţii au fost randomizaţi la unul dintre cele patru regimuri antihipertensive: clortalidonă, un diuretic, un a-blocant, amlodipină, blocantul canalelor de calciu şi lisinopril, un inhibitor ECA.74 Detalii despre designul studiului şi criteriile de includere şi excludere au fost publicate. Un rezultat primar al bolii coronariene fatale combinate şi infarctului miocardic nefatal a avut loc la 2956 de participanţi, fără nicio diferenţă între grupurile de tratament. De asemenea, mortalitatea de orice cauză nu a diferit între grupurile de tratament.

Un al doilea studiu intitulat Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluating (VALUE) a fost conceput special pentru a testa ipoteza conform căreia valsartanul blocant al receptorilor de angiotensină ar fi superior blocantului canalelor de calciu dihidropiridină amlodipină pentru acelaşi control al tensiunii arteriale. Cercetatorii au propus ca valsartanul ar reduce morbiditatea si mortalitatea cardiaca mai mult decat amlodipina la pacientii hipertensivi cu risc crescut pentru un eveniment cardiovascular. Un total de 15.245 de pacienţi cu vârsta peste 50 de ani au participat până la acumularea a 1450 de evenimente şi au fost urmăriţi în medie 4,2 ani.75

Tensiunea arterială a fost redusă de ambele tratamente, cu toate acestea, terapiile pe bază de amlodipină au fost mai eficiente, în special la începutul studiului, realizând o presiune mai mică cu 4,0/2,1 mm Hg la amlodipină comparativ cu grupul cu valsartan la 1 lună şi 1,5/1,3 mm Hg la 1 an. Cel mai important, nu a existat nicio dovadă de rău în populaţia de pacienţi, dar de fapt, o rată globală de evenimente nesemnificativă, puţin mai mică, a apărut în grupul cu amlodipină: 810 pacienţi în grupul cu valsartan (10,6%, 25,5 la 1000 pacienţi-ani) şi 789 în grupul cu amlodipină (24,7 la 1000 pacienţi-ani).

În plus, dintre rezultatele secundare, infarctul miocardic a fost semnificativ (P = 0,02) mai frecvent în grupul cu valsartan comparativ cu grupul cu amlodipină (Fig. 5-5). S-a emis ipoteza de către autori că tensiunea arterială mai scăzută în grupul canalelor de calciu poate explica lipsa de superioritate a blocantului receptorului de angiotensină, dar pare foarte

puţin probabil că ar putea explica şi rata infarctului semnificativ mai scăzută din punct de vedere statistic, pe baza înţelegerii noastre actuale a fiziopatologiei sindroamelor coronariene acute. Pe baza acestor două studii finalizate asupra inhibitorilor ECA şi blocanţilor receptorilor de angiotensină (BRA), ambii la pacienţii hipertensivi cu risc crescut de evenimente cardiovasculare care au fost neutre sau uşor favorabile în comparaţie cu un diuretic, inhibitori ECA şi blocanţi ai receptorilor de angiotensină, se speră că aceste acuzaţii nefericite la adresa unei clase de agenţi cardiovasculari, când doar câţiva pot fi responsabili aproape, în cele din urmă.

Problema alegerii agenţilor antihipertensivi şi a riscului de apariţie a diabetului a favorizat acum şi blocanţii canalelor de calciu ca agenţi neutri în comparaţie cu diureticele şi P-blocantele. Cu toate acestea, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor de angiotensină inversează rezistenţa la insulină în acest domeniu. Eficacitatea controlului tensiunii arteriale şi eficacitatea cu dihidropiridine precum amlodipina indică faptul că este probabil ca aceşti agenţi să joace un rol important în combinaţie cu inhibitorii sistemului renină-angiotensin-aldosteron (RAAS) datorită eficacităţii lor în scăderea tensiunii arteriale şi siguranţei demonstrate.

p-BLOCANTE ADRENEGICE

P-blocantele, care constituie un progres farmacoterapeutic major, au fost concepute iniţial pentru tratamentul pacienţilor cu angină pectorală şi aritmii; cu toate acestea, ele au, de asemenea, efecte terapeutice în multe alte tulburări clinice, inclusiv hipertensiune arterială sistemică, cardiomiopatie hipertrofică, cardiomiopatie congestivă76, prolaps de valvă mitrală, ischemie miocardică silenţioasă, migrenă, glaucom, tremor esenţial şi tireotoxicoză. P-blocantele au fost eficiente în tratarea anginei instabile şi reducerea riscurilor de deces cardiovascular şi de reinfarct nonfatal la pacienţii care au supravieţuit unui MI acut.77 Blocarea receptorilor P-adrenergici este, de asemenea, o modalitate potenţială de tratament, cu şi fără terapie fibrinolitică, pentru a reduce amploarea leziunii miocardice şi a decesului în timpul fazei hiperacute a IM.

Receptorii p-adrenergici

Efectele unui hormon endogen sau ale unui medicament exogen depind în cele din urmă de interacţiunile fizico-chimice cu structurile macromoleculare ale celulelor numite receptori. Agoniştii interacţionează cu un receptor şi provoacă un răspuns; antagoniştii interacţionează cu receptorii şi împiedică acţiunea agoniştilor.

În cazul acţiunii catecolaminei, hormonul sau medicamentul circulant („primul mesager”) interacţionează cu receptorul său specific de pe suprafaţa externă a celulelor ţintă. Complexul hormon/receptor al medicamentului, mediat de proteina G Gs, activează enzima adenil ciclază pe suprafaţa internă a membranei plasmatice a celulei ţintă, ceea ce accelerează formarea intracelulară a cAMP. Protein kinaza dependentă de cAMP („al doilea mesager”) apoi stimulează sau inhibă diverse procese metabolice sau fiziologice.78-80 Creşterile induse de catecolamine ale cAMP intracelular sunt de obicei asociate cu

stimularea receptorilor P-adrenergici, în timp ce stimularea receptorilor a-adrenergici este mediată de proteina G Gi şi este asociată cu concentraţii mai scăzute de AMPc şi, posibil, creşterea cantităţii de celule GMP. Aceste efecte diferite ale receptorilor pot duce la producerea de acţiuni fiziologice opuse din catecolamine, în funcţie de ce sistem de receptori adrenergici este activat.

Majoritatea cercetărilor privind acţiunea receptorului au ocolit anterior etapa de legare iniţială şi etapele intermediare şi au examinat fie acumularea de cAMP, fie etapa finală, efectul fiziologic. Agoniştii sau antagoniştii radioactivi (radioliganzi) care se ataşează şi etichetează receptorii au fost utilizaţi pentru a studia legarea şi acţiunea hormonală.79-81. Clonarea receptorilor adrenergici a scos la iveală, de asemenea, indicii importante despre funcţia receptorului.79.

Spre deosebire de conceptul mai vechi al receptorilor adrenergici ca entităţi statice în celule, care pur şi simplu servesc la iniţierea lanţului de evenimente, teoriile mai noi susţin că receptorii adrenergici sunt supuşi unei mari varietăţi de influenţe de control care au ca rezultat reglarea dinamică a situsurilor receptorilor adrenergici sau sensibilitatea lor la catecolamine, sau ambele. acţiune.80,81,83 Aceste principii pot avea implicaţii clinice şi terapeutice semnificative. De exemplu, o creştere aparentă a numărului de receptori P-adrenergici şi, prin urmare, o suprasensibilitate la agonişti, poate fi indusă de expunerea cronică la antagonişti.80,83 În cazul terapiei prelungite cu blocanţi ai receptorilor adrenergici, ocuparea receptorilor de către catecolamine poate fi diminuată şi numărul de receptori disponibili poate fi crescut.83 Când blocul P-adrenergic este crescut brusc. disponibil pentru stimularea catecolaminelor endogene. Stimularea adrenergică rezultată poate precipita angina pectorală instabilă, un IM sau ambele.84 Polimorfismele genice specifice atât ale receptorilor P1 cât şi ale receptorilor P2 pot influenţa, de asemenea, răspunsul farmacologic la agenţii P-blocante.85

Efecte în angina pectorală

Ahlquist86 a demonstrat că inervaţia simpatică a inimii determină eliberarea de norepinefrină, activând receptorii P-adrenergici din celulele miocardice. Această stimulare adrenergică determină o creştere a frecvenţei cardiace, a forţei contractile izometrice şi a vitezei maxime de scurtare a fibrelor musculare, toate acestea conducând la o creştere a muncii cardiace şi a consumului de oxigen miocardic.87 Scăderea presiunii intraventriculare şi a volumului cauzată de creşterea mediată simpatic a contractilităţii cardiace tinde să reducă tensiunea miocardică prin reducerea consumului de oxigen (8). Deşi există o creştere netă a necesarului miocardic de oxigen, aceasta este în mod normal echilibrată de o creştere a fluxului sanguin coronarian. Se crede că angina pectorală apare atunci când cererea de oxigen depăşeşte oferta (adică atunci când fluxul sanguin coronarian este restricţionat de ateroscleroza coronariană).58,89 Deoarece condiţiile care precipită atacurile anginoase (de exemplu, exerciţii fizice, stres emoţional, alimente) determină o creştere a activităţii simpatice cardiace, ar putea fi de aşteptat ca blocarea receptorilor P-adrenergici cardiaci să amelioreze simptomele adrenergice. Pe această bază au fost iniţiate studiile clinice timpurii cu medicamente P-blocante la pacienţii cu angină pectorală.90

Trei factori principali - frecvenţa cardiacă, presiunea sistolica ventriculară şi dimensiunea ventriculului stâng - contribuie la necesarul de oxigen miocardic al ventriculului stâng. Dintre acestea, frecvenţa cardiacă şi presiunea sistolică par a fi importante (produsul frecvenţei cardiace înmulţit cu tensiunea arterială sistolică este un indice de încredere pentru prezicerea precipitaţiei anginei la un anumit pacient).91,92 Cu toate acestea, contractilitatea miocardică poate fi şi mai importantă.93

Reducerea frecvenţei cardiace efectuată de blocarea Ş are două consecinţe favorabile: (l) scăderea tensiunii arteriale, reducând astfel nevoile miocardice de oxigen; şi (2) un timp mai lung de umplere diastolică asociat cu o frecvenţă cardiacă mai lentă, care permite o perfuzie coronariană crescută.93 Blocarea Ş reduce, de asemenea, creşterile tensiunii arteriale induse de efort, viteza contracţiei cardiace şi consumul de oxigen la sarcina de muncă a oricărui pacient (Tabelul 5-5). preziceţi acei pacienţi care vor răspunde cel mai bine la tratamentul cu blocaj Ş.93-95 În ciuda efectelor favorabile asupra frecvenţei cardiace, tocirea contractilităţii miocardice cu blocante Ş poate fi mecanismul principal al beneficiului lor antianginos.93,96 În arterele coronare umane normale, receptorul Ş2-adrenergic mediat de receptorul Ş2, amplifica un efect vasodilatator şi perfuzie coronariană severă.

Studiile la câini au arătat că propranololul determină o scădere a fluxului sanguin coronarian.98 Cu toate acestea, studii experimentale ulterioare pe animale au demonstrat că şuntarea indusă de blocante Ş are loc în circulaţia coronariană, menţinând fluxul sanguin către zonele ischemice, în special în regiunea subendocardică. şi o creştere a rezistenţei vasculare coronariene.100 Pe baza autoreglării coronariene, reducerea globală a nevoilor miocardice de oxigen cu blocante Ş poate fi o cauză suficientă pentru această scădere tolerată clinic a fluxului sanguin coronarian.92

Practic, toţi blocanţii Ş, indiferent dacă au activitate agonistă parţială, efecte de blocare a receptorilor a-adrenergici, activitate de stabilizare a membranei sau proprietăţi generale sau selective de blocare Ş, produc un anumit grad de creştere a capacităţii de lucru fără durere la pacienţii cu angină pectorală. Prin urmare, trebuie concluzionat că aceasta rezultă din proprietatea lor comună: blocarea receptorilor Ş-adrenergici cardiaci (Tabelul 5-6). Atât D- cât şi L-propranololul au activitate de stabilizare a membranei, dar numai L-propranololul are activitate semnificativă de blocare a Ş. Amestecul racemic (D,L-propranolol) determină scăderi

Tabelul 5-5 Posibile mecanisme prin care agenţii de blocare Ş-adrenergici protejează miocardul ischemic

Reducerea consumului miocardic, a frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale şi a contractilităţii miocardice

Creşterea fluxului sanguin coronarian, creşterea timpului de perfuzie diastolică prin reducerea frecvenţei cardiace, creşterea fluxului sanguin colateral şi redistribuirea fluxului sanguin în zonele ischemice

Prevenirea și/sau atenuarea rupturii plăcii aterosclerotice și a trombozei coronariene ulterioare

Modificări ale utilizării substratului miocardic

Scăderea leziunilor microvasculare

Stabilizarea membranelor celulare și lizozomale

Deplasarea curbei de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta

Inhibarea agregării trombocitelor

Inhibarea apoptozei miocardice, permițând regenerarea naturală a celulelor

De la Frishman WH: Medicamente blocante alfa și beta-adrenergice. În Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA (eds): Cardiovascular Pharmacotherapeutics, a 2-a ed. New York, McGraw-Hill, 2003, pp. 67-97. atât în ritmul cardiac, cât și în forța de contracție la câini, în timp ce izomerul D nu are aproape niciun efect de blocare a receptorilor Ş-adrenergici. La om, D-propranololul, care are activitate „membrană", dar nu are proprietăți de blocare a Ş, s-a dovedit a fi ineficient în ameliorarea anginei pectorale chiar și la doze foarte mari.101

Deși toleranța la efort se îmbunătățește cu blocarea Ş, creșterile ritmului cardiac și ale tensiunii arteriale odată cu efortul sunt tocite, iar produsul frecvență-presiune (tensiunea arterială sistolica înmulțită cu ritmul cardiac) obținut atunci când apare durerea este mai mic decât cel atins în timpul unei alergări de control. si eventual o scadere a perfuziei coronariene. Astfel, deși există o toleranță crescută la efort cu blocarea Ş, pacienții exercită mai puțin decât s-ar putea aștepta. Acest lucru se poate referi și la acțiunea blocanților Ş în creșterea dimensiunii VS, determinând creșterea tensiunii peretelui VS și o creștere a consumului de oxigen la o anumită tensiune arterială.

Comparație cu alte terapii antianginoase

Într-o meta-analiză a experienței din studiile clinice de peste 20 de ani, care a comparat blocantele Ş, CCB și nitrații la pacienții care aveau angină pectorală stabilă, s-a demonstrat că blocantele Ş oferă o reducere echivalentă a anginei și conduc la rate similare sau reduse de reacții adverse în comparație fie cu CCB, fie cu azotații cu acțiune prelungită, rata de deces cardiacă. și IM nu au fost semnificativ diferite pentru blocanții Ş decât pentru CCB.

Angina în repaus și angina vasospastică

Angina pectorală poate fi cauzată de multiple mecanisme, inclusiv vasospasmul coronarian, puntea miocardică și tromboza, care par a fi responsabile de ischemie la o proporție semnificativă de pacienți cu angină instabilă și angină în repaus. să fie total eficace la pacienții la care angina este cauzată sau crescută de modificări dinamice ale diametrului luminal coronarian.91 În ciuda potențialelor pericole în repaus și angina vasospastică, blocantele Ş au fost utilizate cu succes ca monoterapie și în combinație cu agenți

antianginosi vasodilatatori la majoritatea pacienţilor. În plus, există acum dovezi că blocanţii Ş pot reduce nivelurile de proteină C reactivă, un marker inflamator al morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare crescute.107

Utilizarea combinată a ^-blocantelor cu alte terapii antianginoase în angina pectorală

Nitraţi. După cum sa menţionat mai devreme, terapia combinată cu nitraţi şi blocante Ş poate fi mai eficientă pentru tratamentul anginei pectorale decât utilizarea oricărui medicament în monoterapie.58,91,105 Efectele primare ale blocantelor Ş sunt de a provoca o reducere atât a frecvenţei cardiace în repaus, cât şi a răspunsului frecvenţei cardiace la efort. Deoarece nitraţii produc o creştere reflexă a frecvenţei cardiace şi a contractilităţii datorită reducerii presiunii arteriale, terapia concomitentă cu blocante Ş este extrem de eficientă deoarece blochează această creştere reflexă a frecvenţei cardiace. În mod similar, păstrarea fluxului sanguin coronarian diastolic cu o frecvenţă cardiacă redusă va fi, de asemenea, benefică.91 La pacienţii cu predispoziţie la insuficienţă miocardică, care pot avea o uşoară creştere a dimensiunii inimii.

Tabel 5-6 Proprietăţi farmacodinamice şi efecte cardiace ale medicamentelor blocante Ş-adrenergice

*Selectivitatea Bi este observată numai la concentraţii scăzute de medicamente terapeutice. Cu concentraţii mai mari, selectivitatea Bi nu este observată. ţBisoprololul este, de asemenea, aprobat ca terapie antihipertensivă de primă linie în combinaţie cu un diuretic în doză foarte mică. ţCarvediloI are activitate vasodilatatoare periferică şi activitate suplimentară de blocare apadrenergică.

§Labetalolul are activitate suplimentară de blocare apadrenergică şi activitate vasodilatatoare directă.

UUNebivololul are acţiuni suplimentare de creştere a vasodilataţiei dependente de endoteliu prin creşterea activităţii oxidului nitric IJE Efecte ale D-propranololului cu doze la om cu mult peste nivelul terapeutic. De asemenea, izomerului îi lipseşte [activitatea de blocare 3.

AV, atrioventricular; TA, tensiunea arterială; HR, ritm cardiac; ISA, activitate simpatomimetică intrinsecă; MSA, activitate de stabilizare a membranei; ++, efect puternic; +, efect modest; 0, efect absent; 4-, reducere; <->, nicio schimbare.

Adaptat din Frishman WH: Clinical Pharmacology of the fi-Adrenoceptor Blocking Drugs, a 2-a ed. Norwalk, Conn, Appleton-Century-Crofts, 1984, p. 15.

cu P-blocante, nitraţii vor contracara această tendinţă prin reducerea dimensiunii inimii ca urmare a efectelor sale venodilatatoare periferice. În timpul administrării de nitraţi, creşterea reflexă a contractilităţii care este mediată prin sistemul nervos simpatic va fi tocită de prezenţa P-blocantelor. În mod similar, creşterea rezistenţei coronariene asociată cu administrarea de P-blocante poate fi ameliorata prin administrarea de nitraţi.91

Blocante ale canalelor de calciu. Unele CCB (diltiazem, verapamil) încetinesc de asemenea ritmul cardiac şi inhibă conducerea nodal AV. Terapia combinată cu P-blocante şi CCB poate oferi beneficii clinice pentru pacienţii cu angină pectorală care rămân simptomatici cu utilizarea oricărui agent în monoterapie.108-111 Deoarece pot apărea şi efecte cardiovasculare adverse în cazul tratamentului combinat, cum ar fi blocul cardiac şi depresia miocardică excesivă, pacienţii luaţi în considerare pentru un astfel de tratament trebuie selectaţi şi observaţi cu atenţie108,109.

Din punct de vedere hemodinamic, aceste două tipuri de agenţi au efecte diferite asupra circulaţiei (vezi Tabelele 5-3 şi 5-6), ceea ce duce la posibilitatea unei combinaţii terapeutice. Dintre combinaţii, P-blocadă plus un DHP, cum ar fi nifedipina, este probabil să fie cel mai simplu. DHP-urile nu inhibă nodul SA sau AV şi, prin urmare, pot fi combinate mai uşor cu un P-blocant decât pot fi non-DHP, cum ar fi verapamil şi diltiazem. Deoarece tendinţa de a produce tahicardie cu DHP este antagonizată de P-blocante, nu există efecte aditive asupra nodului SA sau AV, iar prin vasodilataţie, inclusiv vasodilataţie coronariană, DHP-urile pot contribui la efectul antianginos. P-Blockade ar trebui să fie combinat cu non-DHP, cum ar fi verapamil şi diltiazem numai după luarea în considerare a riscurilor şi planurile sunt în vigoare pentru monitorizarea pacientului. Cu CCB non-DHP, există riscul de bradicardie extremă, bloc nodal AV sau un efect inotrop negativ marcat. CCB de a doua generaţie, cum ar fi DHP-urile amlodipina, felodipina, isradipina şi nicardipina, pot fi, de asemenea, combinate cu uşurinţă cu blocarea P.

Ranolazină. FDA a aprobat ranolazina cu eliberare prelungită pentru tratamentul anginei cronice la pacienţii care nu au obţinut un răspuns adecvat cu alte medicamente antianginoase. Mecanismul de acţiune antianginos şi antiischemic al ranolazinei nu este cunoscut. Ar trebui utilizat în combinaţie cu un P-blocant şi/sau un nitrat (vezi Anexa 1).111a,b

Condiţii asociate cu angina pectorală

Aritmii. P-blocantele sunt o modalitate importantă de tratament pentru diferite aritmii cardiace, în special la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Deşi iniţial s-a crezut că P-blocantele au fost mai eficiente în tratarea aritmiilor supraventriculare decât a aritmiilor ventriculare, studiile ulterioare sugerează că acest lucru ar putea să nu fie cazul112,113. sindrom de prelungire şi alte afecţiuni cardiovasculare, cum ar fi cardiomiopatia.112-122 P-blocantele pot fi combinate cu amiodarona cu relativă siguranţă şi sinergie a acţiunii antiaritmice,123 precum şi cu cardioverterdefibrilatoare implantabile pentru a reduce frecvenţa şocurilor.124.

Hipertensiune arterială. Mecanismul efectului antihipertensiv al blocajului P este încă în discuţie.125,126 Efectul său asupra mortalităţii cardiovasculare generale pare să fie similar cu alte clase de medicamente antihipertensive.127 Iniţial, blocantele P scad frecvenţa cardiacă, iar debitul cardiac scade cu aproximativ 20%, dar presiunea arterială nu scade, deoarece rezistenţa reflexă arteriolară nu scade. În 24 de ore de la începerea tratamentului cu P-blocante, rezistenţa periferică începe să scadă, astfel încât presiunea arterială scade. Mecanismul acestui efect hipotensiv întârziat este neclar, dar se crede că implică inhibarea receptorilor P-adrenergici prejoncţionali.128 Alternativ, inhibarea sistemului renină-angiotensină poate explica vasodilataţia întârziată.129 Mecanismele antihipertensive suplimentare pot implica o acţiune centrală şi scăderea eliberării reninei.

Supravieţuitorii infarctului miocardic acut. P-blocantele au efecte benefice asupra multor factori determinanţi ai ischemiei miocardice (vezi Tabelul 5-5 şi Capitolul 11).77,92,130. Rezultatele studiilor de tratament pe termen lung controlate cu placebo cu unele P-blocante la supravieţuitorii IM acut au demonstrat un efect favorabil asupra ratei mortalităţii totale; ratele mortalităţii cardiovasculare, inclusiv decesele cardiace subite şi nesubite; şi incidenţa reinfarctului nonfatal. Pacienţii din aceste studii i-au inclus pe cei care aveau contraindicaţii relative pentru blocarea P, dar care încă păreau să beneficieze131 şi pacienţi diabetici care au răspuns favorabil la tratament.132 Rezultatele benefice ale terapiei cu blocante P pot fi explicate atât prin efectele antiaritmice, cât şi prin efectele antiischemice ale acestor medicamente92,116,133-136. fisura plăcii aterosclerotice şi tromboză ulterioară.137 Două P-blocante neselective, propranolol şi timolol, sunt aprobate pentru a fi utilizate în reducerea riscului de deces la supravieţuitorii infarctului miocardic atunci când sunt începute la 5 până la 28 de zile după un IM. Metoprololul şi atenololul, doi blocante P1-selective, sunt aprobate pentru aceeaşi indicaţie şi ambele pot fi utilizate intravenos în faza hiperacută a unui IM. P-blocantele au fost, de asemenea, sugerate ca tratament pentru a reduce amploarea leziunii miocardice138-140 şi a deceselor în timpul fazei hiperacute a MI.141-144 A/P-blocantele carvedilol este indicat pentru reducerea mortalităţii cardiovasculare la pacienţii stabili clinic care au supravieţuit fazei acute a infarctului miocardic şi care prezintă fracţiune de inimă stângă sau ejecţie <40% eşec).145 Atenololul intravenos şi oral s-au dovedit a fi eficient în a provoca o reducere modestă a ratelor mortalităţii timpurii atunci când sunt administrate în timpul fazei hiperacute a MI acut.141 Atenololul şi metoprololul reduc ratele de mortalitate prin infarct precoce cu 15%,141,142 un efect care poate fi îmbunătăţit atunci când terapia P-blockada este combinată cu allthromboade4. dovezile care arată că P-blocantele sunt benefice la pacienţii care supravieţuiesc IM,147-150 sunt încă considerabil subutilizaţi în practica clinică.151-155.

Ischemie miocardică „tăcută". Cercetătorii au observat că nu toate episoadele ischemice miocardice detectate la electrocardiografie sunt asociate cu simptome detectabile.156 Tehnicile de imagistică cu emisie de pozitroni au validat teoria conform căreia aceste episoade ischemice silenţioase sunt indicative de ischemie

miocardică adevărată.157 În comparaţie cu ischemia simptomatică, importanţa prognostică a silenţioasă a efortului miocardic nu a fost stabilită în timpul exerciţiului de repaus. P-blocantele au la fel de succes în reducerea frecvenţei şi a timpului episoadelor ischemice silenţioase detectate prin monitorizarea electrocardiografică ambulatorie, precum şi în reducerea frecvenţei evenimentelor ischemice dureroase.157-161.

Alte afecţiuni cardiovasculare asociate cu angina pectorală

Deşi P-blocantele au fost studiate pe larg la pacienţii cu angină pectorală, aritmii şi hipertensiune arterială, s-au dovedit a fi sigure şi pentru alte afecţiuni cardiovasculare asociate cu angina pectorală.

Cardiomiopatie hipertrofică. Blocantele Ş fără activitate agonistă parţială s-au dovedit a fi eficiente pentru pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică.162,163 Aceste medicamente sunt utile pentru reducerea dispneei, anginei şi sincopei.130,164 S-a demonstrat, de asemenea, că blocantele Ş scad gradientul presiunii intraventriculare atât în repaus, cât şi în timpul efortului.

Gradientul presiunii de ieşire nu este singura anomalie în cardiomiopatia hipertrofică; mai importantă este pierderea complianţei ventriculare, care împiedică funcţionarea normală a VS. Sa demonstrat atât prin metode invazive cât şi prin metode neinvazive că propranololul poate îmbunătăţi funcţia VS în această afecţiune.165 Medicamentul produce, de asemenea, modificări favorabile ale complianţei ventriculare în timp ce ameliorează simptomele. Propranololul a fost aprobat pentru această afecţiune şi poate fi combinat cu verapamilul sau disopiramida CCB la pacienţii care nu răspund numai la blocantul Ş.

Efectele hemodinamice şi simptomatice salutare produse de blocantele Ş derivă din inhibarea acestora a stimulării simpatice a inimii.166 Nu există dovezi că medicamentul alterează procesul cardiomiopatic primar; mulţi pacienţi rămân sau revin la starea lor sever simptomatică, iar unii pacienţi mor în ciuda administrării lor.162,163.

Cardiomiopatie congestivă. Capacitatea aminelor simpatomimetice intravenoase de a produce o creştere acută a contractilităţii miocardice prin stimularea receptorului Ş-adrenergic a determinat speranţa că utilizarea analogilor de catecolamine orale ar putea oferi beneficii pe termen lung pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă. Cu toate acestea, observaţiile privind reglarea receptorului adrenergic miocardic şi anomaliile stimulării mediate de receptorul Ş-adrenergic a miocardului insuficienţă au provocat o reevaluare critică a validităţii ştiinţifice a stimulării susţinute a receptorului Ş-adrenergic. proces cardiomiopatic.170

Activarea simpatică îmbunătăţită este observată în mod constant la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi este asociată cu scăderea toleranţei la efort171, anomalii hemodinamice172 şi rate crescute de mortalitate.173 Creşterile tonusului simpatic pot potenţa sistemul renină-angiotensină la pacienţi, ducând la creşterea retenţiei de sare şi apă şi la creşterea retenţiei arteriale şi venoase, a sarcinii arteriale şi venoase.

postîncărcare.170 Nivelurile crescute de catecolamine pot creşte frecvenţa cardiacă şi pot provoca vasoconstricţie coronariană.92 Ele pot influenţa negativ contractilitatea miocardică la nivel celular,174,175 provocând în acelaşi timp hipertrofia miocitelor175,176 şi remodelare vasculară. Catecolaminele pot stimula creşterea şi pot provoca stres oxidativ în celulele cardiace diferenţiate terminal; aceşti doi factori pot declanşa procesul de moarte celulară programată cunoscut sub numele de apoptoză.177'178 În cele din urmă, ei pot creşte riscul de moarte subită la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă prin influenţarea negativă a proprietăţilor electrofiziologice ale inimii în deficienţă.179.

Studiile controlate cu mai mulţi blocanţi Ş diferiţi la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau non-ischemică au arătat că aceste medicamente îmbunătăţesc simptomele, funcţia ventriculară şi capacitatea funcţională, reducând în acelaşi timp nevoia de spitalizare. metoprolol183-185 au demonstrat un beneficiu în ceea ce priveşte mortalitatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II până la IV a Asociaţiei Inimii New York atunci când medicamentul a fost utilizat în plus faţă de diuretice, inhibitori ECA şi digoxină. Pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă de clasa II până la III, tratamentul iniţial cu un blocant Ş urmat de un inhibitor al ECA sa dovedit a fi cel puţin la fel de eficient ca şi la începutul cu un inhibitor al ECA.186

Mecanismele de beneficiu cu utilizarea Ş-blocantelor nu sunt încă cunoscute. Posibilele mecanisme pentru beneficiul blocantului Ş în insuficienţa cardiacă cronică includ reglarea pozitivă a exprimării afectate a receptorilor Ş-adrenergici în inimă146,187,188 şi o îmbunătăţire a funcţionării afectate a baroreceptorilor, un efect care poate inhiba fluxul simpatic în exces. nivelurile de peptide natriuretice cardiace.190,191

Prolapsul valvei mitrale. Dureri toracice atipice, aritmii maligne şi anomalii nespecifice ale undelor ST şi T au fost observate în această afecţiune. Prin scăderea tonusului simpatic, Ş-blocantele s-au dovedit a fi utili pentru ameliorarea durerilor toracice şi a palpitaţiilor pe care le experimentează mulţi dintre aceşti pacienţi şi pentru reducerea incidenţei aritmiilor care pun viaţa în pericol şi a altor anomalii electrocardiografice.192

Anevrisme disecante. Ş-Blockade joacă un rol major în tratamentul pacienţilor cu disecţie acută de aortă. În faza hiperacută, blocantele Ş reduc forţa şi viteza contracţiei miocardice (dP/dT) şi, prin urmare, progresia hematomului de disecţie.193 Mai mult, blocarea Ş ar trebui iniţiată concomitent cu instituirea altor terapii antihipertensive (de exemplu, SNP) care pot determina debitul cardiac reflex de agravare a tahiei, disecţia factorilor de agravare cardiacă. Ş-Blockade se administrează intravenos pentru a reduce ritmul cardiac la sub 60 bătăi/min. Odată ce pacientul este stabilizat (adică, controlul adecvat al frecvenţei cardiace şi al tensiunii arteriale şi nu mai există dureri de la disecţie) şi se are în vedere un tratament medical pe termen lung, pacientul trebuie menţinut sub terapie cu blocant Ş oral pentru a preveni reapariţia disecţiei.193

Sindromul X. S-a presupus că o disfuncţie a vaselor coronariene mici este responsabilă pentru sindromul X, un sindrom de durere toracică prezentând adesea fără dovezi de boală coronariană a vaselor mari. Tratamentul sindromului X, cu toate acestea, rămâne în mare parte empiric şi adesea nesatisfăcător. Unii cercetători au descoperit că blocanţii Ş, mai degrabă decât CCB şi nitraţii, au fost utili în ameliorarea simptomelor,194 sugerând că acestea pot fi medicamentele preferate la începerea tratamentului farmacologic pentru această afecţiune.

Terapia perioperatorie la pacientii cu risc ridicat cu cardiopatie ischemica. Complicaţiile cardiovasculare sunt cele mai importante cauze de complicaţii perioperatorii şi de deces la pacienţii cu risc ridicat supuşi unor proceduri chirurgicale majore vasculare şi nevasculare. Tratamentul Ş-Blocant înainte de intervenţie chirurgicală reduce incidenţa perioperatorie a decesului din cauze cardiace şi a IM nonfatal.131,195-197

Diferenţele farmacologice între medicamentele de blocare a receptorilor adrenergici ^

Mai mult de 100 de blocanţi Ş au fost sintetizaţi şi mai mult de 30 sunt disponibile în întreaga lume pentru uz clinic.91 Selectivitatea pentru două subgrupe ale populaţiei de receptori Ş-adrenergici a fost proeminentă în dezvoltarea blocantelor Ş: receptorii Ş1-adrenergici în inimă şi receptorii Ş2-adrenergici în circulaţia periferică a fost controversată şi mai controversată. P-blocante cu acţiuni de blocare a receptorilor a-adrenergici, cantităţi variate de activitate simpatomimetică intrinsecă selectivă şi neselectivă (activitate agonistă parţială), activitate CCB, acţiune de potenţare a oxidului nitric şi efecte nespecifice de stabilizare a membranei (Tabelul 5-7).

Cincisprezece P-blocante sunt comercializate în Statele Unite pentru afecţiuni cardiovasculare: propranolol pentru angina pectorală, aritmii, hipertensiune arterială sistemică, profilaxia migrenei, tremor esenţial şi cardiomiopatie hipertrofică şi pentru a reduce riscul de deces cardiovascular la supravieţuitorii unui IM acut; nadolol pentru hipertensiune arterială şi angina pectorală; timolol pentru hipertensiune arterială şi pentru a reduce riscul de deces cardiovascular şi de reinfarct nonfatal la supravieţuitorii IM şi într-o formă topică pentru glaucom; atenolol şi metoprolol pentru hipertensiune arterială şi angină pectorală şi în formulări intravenoase şi orale pentru a reduce riscul de deces cardiovascular la supravieţuitorii IM; penbutolol, bisoprolol, pindolol şi carvedilol pentru hipertensiune arterială; betaxolol şi carteolol pentru hipertensiune arterială şi în formă locală pentru glaucom; acebutolol pentru hipertensiune arterială şi aritmii ventriculare; esmolol intravenos pentru aritmii supraventriculare; sotalol pentru aritmii atriale şi ventriculare; şi labetalol pentru hipertensiune arterială şi în formă intravenoasă pentru urgenţe hipertensive.164,198-203 Carvedilolul, metoprololul şi bisoprololul sunt aprobate pentru utilizare clinică în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Nebivololul, un agent P1-selectiv cu acţiune de potenţare a oxidului nitric, este acum în curs de revizuire de către FDA pentru utilizare clinică în hipertensiune arterială.204

În ciuda experienţei vaste cu P-blocante în practica clinică, nu au existat studii care să sugereze că oricare dintre aceşti agenţi au avantaje sau dezavantaje majore în comparaţie cu ceilalţi pentru tratamentul multor boli cardiovasculare. Când orice P-blocant disponibil este titrat corespunzător, acesta poate fi eficient la pacienţii cu aritmie, hipertensiune arterială sau angină pectorală (vezi Tabelul 5-7).164,198-203 Cu toate acestea, un agent poate fi mai eficient decât alţi agenţi în reducerea reacţiilor adverse la unii pacienţi şi în gestionarea situaţiilor specifice.

Potenta

P-blocantele sunt inhibitori competitivi ai legării catecolaminei la situsurile receptorilor P-adrenergici. Curba doză-răspuns a catecolaminei este deplasată spre dreapta; adică un răspuns tisular dat necesită o concentraţie mai mare de agonist în prezenţa P-blocantelor.130 Potenţa de blocare a P1 poate fi evaluată prin inhibarea tahicardiei produse de izoproterenol sau exerciţiu (metoda mai fiabilă în organismul intact); potenţa variază între compuşi.130 Aceste diferenţe de potenţă nu au nicio relevanţă terapeutică; cu toate acestea, ei explică diferitele doze de medicament necesare pentru a obţine o blocare P eficientă la iniţierea terapiei la pacienţi sau la trecerea de la un agent la altul.198,205,206.

-Selectivitatea

P-blocantele pot fi clasificate ca selective sau neselective în funcţie de abilităţile lor relative de a antagoniza acţiunile aminelor simpatomimetice în unele ţesuturi la doze mai mici decât cele necesare în alte ţesuturi. metoprololul inhibă receptorii P1-adrenergici cardiaci, dar are o influenţă mai mică asupra receptorilor P-adrenergici bronşici şi vasculari (P2). Cu toate acestea, în doze mai mari, blocanţii selectivi P1 blochează şi receptorii P2-adrenergici. În consecinţă, agenţii P1-selectivi pot fi mai siguri decât cei neselectivi la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă, deoarece receptorii P2-adrenergici rămân disponibili pentru a media bronhodilataţia adrenergică.207 Chiar şi P-blocantele relativ selective pot agrava bronhospasmul la anumiţi pacienţi, astfel încât aceste medicamente nu trebuie utilizate în general la pacienţii cu boală bronhospastică activă.

Un al doilea avantaj teoretic este că, spre deosebire de P-blocantele neselective, blocantele P1-selective în doze mici pot să nu blocheze receptorii P2-adrenergici care mediază dilatarea arteriolelor. În timpul perfuziei de epinefrină, P-blocantele neselective pot provoca un răspuns presor prin blocarea vasodilataţiei mediate de receptorul P2-adrenergic, deoarece receptorii P-adrenergici vasoconstrictori sunt încă operativi. P1-blocantele selective pot să nu inducă acest efect presor în prezenţa epinefrinei şi pot reduce afectarea fluxului sanguin periferic. Este posibil ca lăsarea receptorilor P2-adrenergici deblocaţi şi receptivi la epinefrină să fie importantă din punct de vedere funcţional la unii pacienţi cu astm bronşic, hipoglicemie, hipertensiune arterială sau boală vasculară periferică care sunt trataţi cu P-blocante.164,198,199.

Activitate simpatomimetică intrinsecă

(Activitate agonistă parţială)

Anumiţi P-blocante posedă activitate simpatomimetică intrinsecă (activitate agonistă parţială) la situsurile receptorilor P1-adrenergici, situsurile receptorilor P2-adrenergici sau ambele. Într-un P-blocant, această proprietate este identificată ca o uşoară stimulare cardiacă care poate fi blocată de propranolol.164,198,202 P-blocantele cu această proprietate activează parţial receptorul P-adrenergic pe lângă faptul că împiedică accesul catecolaminelor naturale sau sintetice la receptor. Dicloroizoprenalina, primul medicament de blocare a receptorilor P-adrenergici care a fost sintetizat, a exercitat o activitate agonistă parţială atât de marcată încât a fost nepotrivită pentru utilizare clinică. Cu toate acestea, compuşii cu activitate agonistă parţială mai mică sunt P-blocante eficienţi. Efectele agoniste parţiale ale P-blocantelor, cum ar fi pindololul, diferă de cele ale agoniştilor epinefrină şi izoproterenol prin faptul că răspunsul farmacologic maxim care poate fi obţinut este scăzut, deşi afinitatea pentru receptor este mare. În tratamentul pacienţilor cu aritmii, angină pectorală de efort şi hipertensiune arterială, medicamentele cu activitate agonistă parţială uşoară până la moderată par a fi la fel de eficiente precum sunt P-blocantele cărora le lipseşte această proprietate. Încă se dezbate dacă prezenţa activităţii agoniste parţiale într-un blocant P constituie un avantaj sau un dezavantaj general în terapia cardiacă.202 Medicamentele cu activitate agonistă parţială provoacă o încetinire mai mică a frecvenţei cardiace în repaus decât propranololul şi metoprololul, deşi creşterile frecvenţei cardiace în timpul efortului sunt în mod similar tocite. Aceşti P-blocante reduc rezistenţa vasculară periferică şi pot provoca mai puţină depresie sau conducere AV decât medicamentele cărora le lipsesc aceste proprietăţi.202,208 Unii cercetători susţin că activitatea agonistă parţială a unui P-blocant protejează împotriva depresiei miocardice, modificărilor adverse ale lipidelor, astmului bronşic şi a complicaţiilor vasculare periferice, cauzate de propranolol,20-202.

Tabel 5-7 Proprietăţi ale diverşilor agenţi antagonisti ai receptorilor Ş-adrenergici: noncardioselectivi versus agenţi cardioselectivi şi vasodilatatori

Noncardioselectiv

a continuat

oo

Tabel 5-7 Proprietăţi ale diverşilor agenţi antagonisti ai receptorilor Ş-adrenergici: noncardioselectivi versus agenţi cardioselectivi şi vasodilatatori—continuare

Dovezile care susţin aceste afirmaţii nu sunt concludente şi vor fi necesare studii clinice mai definitive pentru a rezolva aceste probleme.

a-Activitatea adrenergică

Labetalolul este un P-blocant cu proprietăţi antagoniste atât la receptorii adrenergici α, cât şi la nivelul receptorilor P-adrenergici şi are activitate vasodilatatoare directă. mai puţin puternic la a- decât la receptorii P-adrenergici.130,164,211 La fel ca alţi P-blocante, este util în tratamentul hipertensiunii arteriale şi al anginei pectorale.130,212,213 Spre deosebire de majoritatea P-blocantelor, totuşi, acţiunile suplimentare de blocare a receptorilor a-adrenergici ale labetalolului pot duce la o reducere a debitului periferic3011. Rămâne de stabilit dacă activitatea concomitentă de blocare a receptorilor a-adrenergici este de fapt avantajoasă într-un blocant P.

Carvedilolul este un alt P-blocant cu activitate suplimentară de blocare a receptorilor P-adrenergici. Carvedilolul are un raport a1- la P-blocare de 1:10. Pe o bază de miligram la miligram, carvedilolul este de aproximativ 2 până la 4 ori mai puternic decât propranololul ca P-blocant.76 În plus, carvedilolul are activităţi antioxidante şi antiproliferative.214 Carvedilolul a fost utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi anginei pectorale şi este aprobat ca tratament pentru hipertensiune arterială şi pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică215.

Efect de potenţare a oxidului nitric

Un aspect nou al farmacologiei nebivololului antagonistului selectiv P1 este capacitatea sa de a produce vasodilataţie dependentă de endoteliu printr-o cale de oxid nitric. Nebivololul produce vasodilataţie acţionând ca un agonist al receptorului P3, care creşte activitatea oxidului de azot.204 Activitatea oxidului de azot este, de asemenea, crescută de nebivolol prin prevenirea dezactivării oxidului de azot.204 Efectele vasodilatatoare mediate de oxidul de azot ale nebivololului au loc în principal, care contribuie la efectul presiunii arteriale24 asupra arterelor mici.

Farmacocinetica

Deşi blocanţii P ca grup au efecte terapeutice similare, proprietăţile lor farmacocinetice sunt semnificativ diferite.164,206,216,217 Structurile lor aromatice variate duc la diferenţe în completitudine sau absorbţie gastrointestinală, cantitatea de metabolism hepatic de prim pasaj, solubilitatea lipidelor, legarea proteinelor, gradul de penetrare în corp, gradul de distribuţie în corp, gradul de penetrare în creier. biotransformarea hepatică, activitatea farmacologică a metaboliţilor şi clearance-ul renal al unui medicament şi al metaboliţilor

săi, care pot influența utilitatea clinică a acestor medicamente la unii pacienți. situsuri tisulare care sunt suficient de lente pentru a permite intervale de dozare mai lungi.164,198

P-blocantele pot fi împărțite după proprietățile lor farmacocinetice în două mari categorii: (1) cei eliminați prin metabolismul hepatic, care tind să aibă timpi de înjumătățire plasmatică relativ scurt; și (2) cele eliminate nemodificate de rinichi, care tind să aibă timpi de înjumătățire mai lung.198 Propranololul și metoprololul sunt ambele solubile în lipide, sunt aproape complet absorbite de intestinul subțire și sunt în mare parte metabolizate de ficat. Ele tind să aibă o biodisponibilitate mai variabilă și un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt.164,199,206,217 O lipsă de corelație între durata efectului farmacologic clinic și timpul de înjumătățire plasmatică poate permite administrarea acestor medicamente o dată sau de două ori pe zi.198

În schimb, agenți precum atenololul și nadololul sunt mai solubili în apă, sunt absorbiți incomplet prin intestin și sunt eliminați nemodificat de rinichi.200,201 Aceștia tind să aibă o biodisponibilitate mai puțin variabilă la pacienții cu funcție renală normală, pe lângă timpi de înjumătățire mai lungi, permițând administrarea o dată pe zi.200,201. dozarea sa fie o problema.200

Sunt disponibile preparate cu eliberare susținută cu acțiune prelungită de propranolol și metoprolol. Studiile au arătat că propranololul și metoprololul cu acțiune prelungită pot oferi o curbă mult mai netedă a nivelurilor plasmatice zilnice decât dozele divizate comparabile de formulări convenționale cu eliberare imediată.

Proprietățile farmacocinetice specifice ale P-blocantelor individuali (metabolismul de prim pasaj, metaboliții activi, liposolubilitatea și legarea de proteine) pot fi importante din punct de vedere clinic.130 Când medicamentele cu metabolism extins de prim pasaj sunt administrate pe cale orală, ele suferă atât de multă biotransformare hepatică încât relativ puțin medicament ajunge în circulația sistemică. P-blocantele trebuie să fie mai mari decât o doză intravenoasă pentru a produce aceleași efecte clinice.199,206 Unii P-blocante sunt transformați în compuși activi farmacologic (acebutolol) mai degrabă decât în metaboliți inactivi.222 Efectul farmacologic total depinde de cantitatea de medicament administrată și de metaboliții săi activi.217. medicamentul să se concentreze în creier164,198 și multe efecte secundare ale acestor medicamente care nu au fost în mod clar legate de blocarea P pot rezulta din acțiunile lor asupra sistemului nervos central (de exemplu, letargie, depresie mentală și halucinații).198,201 Nu este încă sigur, totuși, dacă medicamentele care sunt mai puțin solubile în lipide cauzează mai puține substanțe adverse. reactii.200.201.223.224

Există polimorfisme genetice care pot influența metabolismul diverșilor P-blocante, inclusiv propranolol, metoprolol, timolol și carvedilol.225,226 O diferență de un codon a citocromului P450 2D6 poate explica o proporție semnificativă a variației interindividuale în farmacocinetica farmacocineticii a proprietății chineze la subiecții chinezi225. propranolol.227

Efectele adverse ale blocantelor receptorilor ^-adrenergici

O evaluare a efectelor adverse este complexă din cauza utilizării diferitelor definiţii ale efectelor secundare, a tipurilor de pacienţi studiati, a caracteristicilor designului studiului şi a diferitelor metode de constatare şi raportare a efectelor secundare adverse între studii.228-230 În general, tipurile şi frecvenţa efectelor adverse atribuite diverşilor compuşi Ş-blocante par similare.228 tratamente, care atestă marja de siguranţă remarcabilă a Ş-blocantelor.230

Efectele adverse ale Ş-blocantelor sunt o exagerare a efectelor terapeutice cardiace normale care rezultă în exces de bradicardie, bloc nodal AV şi exces de efect inotrop negativ. Toţi blocanţii Ş tind să promoveze bronhospasmul, dozele mici de agenţi selectivi Ş1 fiind cei mai puţin dăunători. Extremităţile reci apar atât cu agenţi selectivi, cât şi neselectivi,231 totuşi agenţii cu activitate simpatomimetică intrinsecă pot oferi o temperatură a pielii puţin mai bună decât propranololul, cel puţin în timpul unui studiu acut.232 Efectele adverse ale tuturor blocanţilor Ş asupra circulaţiei periferice pot fi mai puţin marcate decât se credea anterior.233,234.

Oboseala este un efect secundar frecvent, întâlnit din nou în special în cazul propranololului, cu un efect mai mic atunci când se utilizează un blocant Ş1-selectiv sau vasodilatator, deci pot fi implicate atât mecanismele hemodinamice centrale, cât şi cele periferice.235 Deşi un studiu dublu-orb nu arată nicio diferenţă între efectele agentului selectiv Ş1 atenolol şi unii dintre medicii exerciţiu au descoperit că, în cazul exerciţiului, unii specialisti în exerciţiu placebo 231 constată că este afectat de Ş1-selectiv. toate Ş-blocantele.

Impotenţa este adesea raportată de pacienţii care primesc Ş-blocante, care sunt, totuşi, de obicei bărbaţi de vârstă mijlocie cu boală arterială aterosclerotică.236 Într-un studiu, disfuncţia erectilă a apărut la 11% dintre pacienţii cărora li s-a administrat un Ş-blocant pentru hipertensiune, comparativ cu 26% dintre aceşti pacienţi cărora li s-a administrat un diuretic şi 73% dintre pacienţii trataţi cu placebo.

O calitate deteriorată a vieţii întâlnită în special cu propranolol238 este teoretic atribuită solubilităţii sale în lipide şi penetrării creierului. Cu toate acestea, o varietate de blocanţi Ş, alţii decât propranolol şi cu proprietăţi farmacologice diferite, păstrează calitatea vieţii la pacienţii hipertensivi.239 Efectele centrale ale blocantelor Ş sunt adesea subtile şi nu întotdeauna explicabile prin ipoteza penetrării lipidelor.240.

Ş-Blocantele au efecte asupra diverşilor parametri metabolici, inclusiv zahărul din sânge şi lipidele din sânge. Într-un studiu de cohortă prospectiv pe 12.550 de indivizi nediabetici cu hipertensiune arterială, s-a demonstrat că blocantele Ş cresc riscul de a dezvolta diabet de tip II, o constatare neobservată cu diuretice tiazidice, inhibitori ECA sau CCB.241 Acest risc crescut de diabet trebuie să fie cântărit cu beneficiile dovedite ale blocantelor Ş la pacienţii cu boli cardiovasculare care reduc riscul de boli cardiovasculare. Sunt necesare studii pentru a determina dacă utilizarea inhibitorilor ECA în asociere cu blocantele Ş ar putea contracara efectele adverse ale blocantelor Ş în ceea ce priveşte toleranţa la glucoză.242 S-a demonstrat că carvedilolul nu afectează controlul glicemic, în timp ce îmbunătăţeşte unele

componente ale sindromului metabolic în comparaţie cu metoprolol la pacienţii diabetici.215.

În mod similar, Ş-blocantele fără activitate simpatomimetică intrinsecă s-au dovedit la pacienţii hipertensivi că scad concentraţiile de colesterol din lipoproteinele de înaltă densitate cu 7% până la 10% şi cresc concentraţiile de trigliceride cu 10% până la 20%. privind ratele de morbiditate şi mortalitate din cauza bolilor coronariene şi a accidentului vascular cerebral.

Contraindicatii la ^-Adrenergic

Blocante ale receptorilor

Există mai multe contraindicaţii absolute. Contraindicaţiile cardiovasculare includ bradicardie severă (frecvenţa cardiacă mai mică de 40 bătăi/min), bloc nodal AV preexistent de grad înalt (interval PR mai mare de 0,24 secunde fără stimulator cardiac funcţional), insuficienţă evidentă a ventriculului ventricular (cu excepţia cazului în care blocantul Ş este administrat iniţial în doze mici şi sub supraveghere la pacienţii care primesc deja un inhibitor de diuregoxină şi perifericoxină activă), boală vasculară cu ischemie de repaus. Bronhospasmul sever este o contraindicaţie absolută, chiar şi pentru agenţii Ş-selectivi. Depresia psihologică severă este o contraindicaţie relativă importantă, în special pentru propranolol.223

Supradozaj

Tentativele de sinucidere şi supradozajul accidental cu Ş-blocante sunt descrise cu o frecvenţă din ce în ce mai mare. Deoarece blocantele Ş sunt antagoniste farmacologice competitive, efectele lor care pun viaţa în pericol (bradicardie, insuficienţă miocardică şi ventilatorie) pot fi depăşite printr-o perfuzie imediată cu un agent Ş-agonist, cum ar fi izoproterenol sau dobutamina.245 În situaţiile în care catecolaminele nu sunt eficiente, s-au utilizat intravenos4, glucarino amnerino sau mil- ligon4. nu au fost publicate doze recomandate de catecolamine intravenoase sau inhibitori de fosfodiesteraza pentru a trata supradozajul cu blocant Ş. Aceşti agenţi trebuie utilizaţi în concentraţia lor farmacologică obişnuită până când cineva este sigur că a avut loc inversarea toxicităţii blocantelor Ş (inversarea blocurilor cardiace, bradicardie excesivă şi depresie miocardică).

Monitorizarea funcţiei cardiorespiratorii este necesară timp de cel puţin 24 de ore într-o unitate de terapie intensivă după ce pacientul răspunde la tratamentul supradozajului cu blocant Ş. Pacienţii care se recuperează de obicei nu au sechele pe termen lung; totuşi, acestea trebuie observate pentru semnele cardiace de retragere bruscă a Ş-blocantelor.245

^-Retragerea blocantului receptorilor adrenergici

După încetarea bruscă a terapiei cu blocante Ş cronice, au fost raportate exacerbarea anginei pectorale şi, în unele cazuri, IM acut şi deces.84,246,247 Observaţiile făcute în mai multe studii randomizate dublu-orb au confirmat realitatea unei reacţii de sevraj de

propranolol.84'248 Mecanismul acestei reacţii este unclear. Există unele dovezi că fenomenul de sevraj se poate datora generării de receptori Ş-adrenergici suplimentari în timpul perioadei de blocare Ş. Atunci când blocantul Ş este apoi retras, populaţia crescută de receptori Ş-adrenergici duce cu uşurinţă la o stimulare excesivă a receptorului Ş-adrenergic, care este importantă clinic atunci când livrarea şi utilizarea oxigenului sunt fin echilibrate, aşa cum se întâmplă în boala cardiacă ischemică. Alte mecanisme sugerate pentru reacţia de sevraj includ agregabilitate crescută a trombocitelor, o creştere a activităţii hormonilor tiroidieni şi o creştere a catecolaminelor circulante.84 Probleme similare de sevraj au fost observate cu întreruperea P-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au răspuns anterior la tratament.249,250.

Interacţiuni medicament-medicament

P-blocantele sunt utilizate în mod obişnuit cu alte medicamente cardiovasculare şi necardiovasculare, iar lista medicamentelor cu care interacţionează este extinsă (Tabelul 5-8).229 Majoritatea interacţiunilor raportate au fost asociate cu propranolol, cel mai bine studiat P-blocante, şi este posibil să nu se aplice neapărat altor medicamente din această clasă.

TROMBOZA SI BOALA CARDIOVASCULARA ISCHEMICA

Procesul hemostatic este un echilibru delicat al factorilor pro şi antitrombotici din sistemul vascular. Hemostaza normală previne hemoragia necontrolată, totuşi acestea la fel

căile de reglare a hemostazei duc la tromboză patologică şi ocluzie a vaselor. Distinctă de tromboza venoasă, tromboza arterială este de obicei foarte dependentă de peretele trombocitar şi al vasului.251 În artera coronară, ruptura plăcii ateromatoase în vasele stenozate variabil şi formarea ulterioară a trombului stă la baza majorităţii sindroamelor coronariene acute. Leziunile vaselor cauzate de ruperea plăcii expun colagenul şi factorul von Willebrand la trombocite care aderă şi stimulează în continuare formarea trombului. Progresele în înţelegerea mecanismelor care guvernează tromboza au condus la dezvoltarea de noi clase şi combinaţii de medicamente antitrombotice. Iniţial, caracterizarea metabolismului acidului arahidonic în trombocite a promovat înţelegerea utilităţii terapeutice a inhibitorilor de ciclooxigenază în bolile vasculare, în special aspirina. Descoperirea şi caracterizarea receptorilor plachetari, cum ar fi receptorul de adenozin difosfat (ADP) şi complexul de glicoproteină IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), au fost asociate cu dezvoltarea unor noi clase de medicamente antiplachetare, inclusiv derivaţi de tienopiridină şi antagonişti ai receptorilor GP IIb/IIIa. modificări ale ghidurilor pentru agenţii antitrombotici şi managementul cardiopatiei ischemice (Fig. 5-6; Tabelul 5-9).

Inhibitori trombocitari

Aspirină

Mecanisme de acţiune

Efectul antitrombotic primar al aspirinei este prin inhibarea agregării trombocitelor prin inactivarea ciclooxigenazei (COX), o enzimă cheie în metabolismul arahidonatului plachetar. Mai precis, aspirina inhibă activitatea ciclooxigenazei (COX) a prostaglandinei (PG) H-sintazei, care, la rândul său, blochează metabolismul acidului arahidonic în prostaglandinele H2 (PGH2), precursorul tromboxanului (TXA2) şi al altor prostanoizi ciclici (prostacicllandine şi alte prostaglandine). În trombocite, TXA2 este sintetizat şi eliberat ca răspuns la o varietate de stimuli (de exemplu, colagen, adenozin difosfat [ADP], trombina, factor de activare a trombocitelor) şi acţionează pentru a amplifica semnalul de activare, promovează agregarea ireversibilă a trombocitelor şi provoacă vasoconstricţie. Activitatea ciclooxigenazei este inhibată de aspirina prin acetilarea unui singur reziduu de serină în poziţia 529 (Ser529) în PGH-sintetaza plachetară. Există două izoforme COX, dar COX-1 este exprimată în primul rând în trombocitele mature.252 Deoarece trombocitele au o capacitate minimă de sinteză a proteinelor, inactivarea COX-1 de către aspirină este ireversibilă pe durata de viaţă a trombocitelor (8 până la 10 zile). A doua izoformă COX (COX-2) este inductibilă în trombocitele nou formate (8% până la 10% din trombocitele circulante), iar prostaglandina E2 este produsul principal al activităţii COX-2 plachetare sau endoteliale.252 Concentraţia de trombocite nou formate este suficient de mare în perioadele de turnover trombocitar crescut pentru a produce cantităţi detectabile de COX-2 derivate.

Aspirina poate influenţa, de asemenea, hemostaza şi bolile cardiovasculare prin mecanisme independente de producţia de prostaglandine. Deşi sunt mai puţin clar definite, efectele non-prostaglandine mediate ale aspirinei asupra hemostazei sunt considerate a fi dependente de doză şi nu au legătură cu activitatea COX-1. Aceste efecte includ antagonismul vitaminei K, scăderea producţiei trombocitelor de trombină şi acetilarea unuia sau mai multor factori de coagulare.253 În plus faţă de efectele sale plachetare directe, aspirina poate modifica patogeneza bolilor cardiovasculare prin protejarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) de modificarea oxidativă, îmbunătăţirea disfuncţiei endoteliale, atenuarea răspunsului inflamator şi atenuarea atenuării pacienţilor. ca antioxidant.254

Indicaţie

Aspirina este un agent antiplachetar eficient cu beneficii dovedite în prevenirea complicaţiilor aterotrombotice ale bolilor cardiovasculare. Studiile clinice au demonstrat că aspirina este eficientă atât pentru prevenirea primară, cât şi pentru prevenirea secundară a infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral şi a decesului cardiovascular255,256 şi în tratamentul acut al infarctului miocardic, anginei instabile şi accidentului vascular cerebral embolic (vezi capitolul 1).256-258. riscul de infarct miocardic sau deces din cauze cardiovasculare.259 Rezultatele acestui studiu pe termen lung sugerează, de asemenea, că utilizarea în zile alternative de aspirine în doză mică (100 mg) pentru o medie de 10 ani de tratament nu scade riscul total de cancer de sân, colorectal sau alte tipuri de cancer specifice locului.260

În ciuda beneficiului dovedit, riscul absolut de evenimente vasculare recurente în rândul pacienţilor care iau aspirină rămâne relativ ridicat, aproximativ 8% până la 18% după 2 ani. Rezistenţa terapeutică la aspirină ar putea explica o parte din acest risc261, deşi mecanismul este incert. Răspunsul este probabil o combinaţie de proprietăţi clinice, biologice şi genetice care afectează funcţia trombocitelor, iar redundanţa căilor de activare a trombocitelor şi a receptorilor poate contribui la problema rezistenţei la aspirină.261

Doze

Studiile randomizate au demonstrat că beneficiile terapeutice ale aspirinei sunt obţinute dintr-o varietate de doze (30 până la 1500 mg/zi), dar doza zilnică optimă nu a fost determinată fără echivoc.253,262 În general, regimurile de doze mai mari (500 până la 1500 mg/zi) nu sunt asociate cu un beneficiu suplimentar semnificativ al antispirinei, ar putea fi asociat cu un efect de atenuare semnificativ crescut şi atenuat al antispirinei. riscul de efecte adverse.253.262 Analize ale pacienţilor cu sindroame coronariene acute înscrişi în Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Ilb and Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin to SUIT Therapy (diferenţă semnificativă a eşuat în terapia Integrilin la SU) rezultate în rândul pacienţilor care iau doze mici (<150 mg/zi) şi intermediare (>150 mg/zi) de aspirină.263 Pe baza protocoalelor anterioare ale studiilor randomizate şi a experienţei clinice, doza iniţială pentru tratamentul acut al pacienţilor care prezintă SCA ar trebui să fie între 162 şi 325 mg. formulări nonenterice. Având în vedere riscurile de sângerare legate de doză, este de dorit să se utilizeze o doză mai mică în timpul fazei cronice de gestionare a bolii cardiace ischemice — de obicei, sunt prescrise preparate cu acoperire enterică de 75 până la 162 mg.264.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Aspirina poate provoca sângerări minore, dar rareori cauzează sângerări majore, cu excepţia subiecţilor cu coagulopatii sau la cei care sunt trataţi cu alte anticoagulante (adică, warfarină).264 Utilizarea aspirinei este asociată cu o creştere mică a incidenţei accidentului vascular cerebral hemoragic la bărbaţii sănătoşi, dar în studiile de prevenire secundară, aspirina reduce incidenţa generală a strokeului. Efectele secundare ale aspirinei sunt în primul rând gastrointestinale, legate de doză şi ameliorate prin utilizarea de doze mici (75 până la 162 mg pe zi). Utilizarea aspirinei poate duce, de asemenea, la eroziuni gastrice, hemoragii şi ulcere care pot contribui la anemie.264 Întărind aceste observaţii, un studiu a combinat 31 de studii clinice pentru a compara riscul de hemoragie în cazul unor doze scăzute (<100 mg), moderate (100 până la 200 mg) şi mari (>260 mg aspirine). asociate cu cel mai mic risc şi dozele moderate au cauzat o rată de evenimente hemoragice relativ ridicată – în special în ceea ce priveşte sângerarea minoră, gastrointestinală, totală şi accidentul vascular cerebral.265

Rezistenţa la aspirină

Conceptul de rezistenţă terapeutică la aspirina a apărut deoarece efectele biologice imediate ale aspirinei nu sunt uniforme între toţi subiecţii. Variabilitatea inhibării trombocitelor mediată de aspirină a fost ulterior documentată în rândul subiecţilor normali, la pacienţii cu boală cerebrovasculară, boală coronariană stabilă şi la cei care se prezintă pentru o intervenţie chirurgicală de bypass coronarian.261 În ciuda consistenţei aparente a acestor observaţii, prevalenţa exactă a rezistenţei la aspirină rămâne incertă. Absenţa unor criterii de diagnostic standardizate sau a unei singure metode validate de identificare a indivizilor afectaţi a condus la o gamă largă de estimări ale populaţiei.261 Cu toate acestea, faptul că măsurile biochimice ale lipsei de răspuns la aspirina au fost documentate într-o gamă largă de populaţii de pacienţi nu înseamnă neapărat că are o asociere cauzală cu boala cardiovasculară.

Tienopiridine

Mecanisme de acţiune

Derivaţii de tienopiridină, ticlopidina şi clopidogrelul, sunt inhibitori ai agregării plachetare induse de ADP. Efectul antiplachetar al derivaţilor de tienopiridină se datorează inhibării ireversibile a legării ADP la receptorii purinergici plachetari (Fig. 5 -7).266-268 Ticlopidina şi clopidogrelul sunt inactive in vitro şi trebuie administrate in vivo pentru a prezenta activităţi antiagregative şi antitrombotice. Un metabolit activ poate fi generat din microzomii hepatici umani incubaţi cu clopidogrel.266 Metabolismul clopidogrelului de către sistemul enzimatic al citocromului P450 hepatic la un metabolit activ266,267 este esenţial pentru efectele sale antiplachetare in vivo.266,267 Acest metabolit al clopidogrelului prezintă acelaşi efect de inhibare in vivo ca şi in vitro. adenilil ciclază şi inhibarea agregării induse de ADP.266,267 Ambele medicamente sunt similare mecanic şi structural; totuşi, datorită unei incidenţe mai mari a neutropeniei severe şi a altor efecte adverse asociate cu ticlopidină, clopidogrelul a devenit derivatul primar de tienopiridină utilizat în medii clinice.269

Indicaţie

În ultimii câţiva ani, indicaţiile pentru clopidogrel la pacienţii cu boală cardiacă ischemică continuă să se extindă. Efectele unei doze zilnice de clopidogrel (75 mg) au fost comparate cu cele ale unei doze zilnice de aspirină (325 mg) la persoanele cu risc de evenimente ischemice. Administrarea pe termen lung de clopidogrel la pacienţii cu boală vasculară aterosclerotică este mai eficientă decât aspirina în reducerea riscului combinat de accident vascular cerebral ischemic, infarct miocardic sau deces vascular.269 Ambele medicamente au fost la fel de eficiente în prevenirea bolilor vasculare.

Activarea trombocitelor

Figura 5-7 Activarea trombocitelor prin ADP. Trei receptori care pot fi activaţi de ADP sunt prezenţi în trombocite. Aceştia sunt receptori cuplaţi cu proteina G şi mediază răspunsuri diferite. Receptorul P2Y12 este ţinta derivaţilor de tienopiridină antiplachetare, ticlopidină şi clopidogrel.

evenimente ischemice culare la pacienţii care au suferit recent un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral ischemic. La persoanele care au avut boală arterială periferică aterosclerotică simptomatică, totuşi, clopidogrelul a fost mai eficient decât aspirina în reducerea incidenţei evenimentelor ischemice vasculare. Adăugarea clopidogrelului la aspirină în primele 30 de zile şi mai târziu (31 zile până la 12 luni) la pacienţii cu infarct miocardic acut a redus riscul de evenimente vasculare ischemice, beneficiul apărând în 24 de ore de la iniţierea tratamentului şi continuând pe parcursul celor 12 luni (în medie 9 luni) ale studiului.270 pacienţi cu risc intermediar şi înalt cu sindroame coronariene acute (după cum este stratificat prin scorul de risc TIMI), susţinând astfel utilizarea sa la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST documentate271. placebo.258 Clopidogrelul s-a dovedit, de asemenea, a fi protector atunci când este utilizat ca adjuvant la fibrinoliză fără o creştere semnificativă a sângerării majore.272

Odată cu succesul clopidogrelului, se dezvoltă şi alte tienopiridine. Prasugrel (CS-747, LY640315), un nou antagonist puternic al receptorului de tienopiridină P2Y12, are potenţialul de a atinge niveluri mai mari de inhibare a agregării plachetare induse de ADP decât dozele aprobate în prezent de clopidogrel.273 Într-un studiu de fază 2, atunci când este administrat la momentul intervenţiei coronare prapidosucre şi clopidogrel. în rate scăzute de sângerare.274

Doze

Doza standard de ticlopidină este de 250 mg de două ori pe zi atunci când este utilizată ca agent antitrombotic la pacienţii cu claudicaţie, angină instabilă, intervenţii chirurgicale de bypass pe artera periferică şi boală cerebrovasculară. Cele mai multe studii cu clopidogrel au utilizat 300 mg urmate imediat de 75 mg o dată pe zi.256,270 Ca rezultat al studiului CURE, FDA a aprobat doza de încărcare de 300 mg de clopidogrel din cauza reducerii evenimentelor cardiovasculare adverse cu terapie antiplachetă dual în sindroamele coronariene acute, totuşi, pentru a obţine o doză de încărcare adecvată şi o sincronizare adecvată,275 continuă să fie zone de investigaţie. Pentru pacienţii cu risc scăzut până la mediu trataţi cu o doză de încărcare de 600 mg de clopidogrel înainte de PCI, beneficiul clinic incremental în primele 30 de zile pentru pretratament > 2 până la 3 ore nu a fost evident.276 Nu este clar dacă 600 mg duce la efecte antiplachetare suplimentare şi/sau mai rapide, deoarece atât doza de 300, cât şi aceeaşi încărcare par să atingă aceleaşi doze. inhibarea plachetară maximă.275 Siguranţa dozelor de încărcare de clopidogrel mai mari de

600 mg trebuie de asemenea evaluată mai riguros înainte de a putea fi recomandată pentru utilizarea de rutină.277

Efecte secundare şi contraindicaţii

Tratamentul cu ticlopidină este asociat cu o incidenţă mare a neutropeniei (1%), care este de obicei reversibilă la întreruperea tratamentului; totuşi, în câteva cazuri, este ireversibilă şi potenţial fatală.278 Pacienţii trebuie monitorizaţi periodic, mai ales în primele 3 luni de tratament, pentru a depista această complicaţie gravă. O altă complicaţie a terapiei cu ticlopidină care poate pune viaţa în pericol este purpura trombotică trombocitopenică. Clopidogrelul reprezintă un avans în terapia antiplachetă deoarece, în comparaţie cu ticlopidina, utilizarea sa nu este complicată de neutropenie. Trebuie remarcat, totuşi, că purpura trombotică trombocitopenică este încă o complicaţie dăunătoare, deşi foarte rară, a tratamentului cu clopidogrel.278

Riscul suplimentar de sângerare al tienopiridinelor pare să fie dependent de contextul clinic. S-a demonstrat că riscul de sângerare majoră este crescut în rândul pacienţilor trataţi cu clopidogrel.256 O mare parte a dezbaterii se concentrează pe creşterea sângerării observate în rândul pacienţilor trataţi cu clopidogrel care necesită ulterior intervenţie chirurgicală. În studiul CURE, beneficiile generale ale începerii tratamentului cu clopidogrel la internare par să depăşească riscurile, chiar şi în rândul celor care efectuează o intervenţie chirurgicală de bypass în timpul spitalizării iniţiale.257 Cu toate acestea, sa demonstrat clar că expunerea preoperatorie la clopidogrel creşte riscul de reoperaţie şi cerinţele pentru transfuzia de sânge şi produse sanguine în timpul şi după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian279.

Datele actuale disponibile arată că aproximativ 4% până la 30% dintre pacienţii trataţi cu doze convenţionale de clopidogrel nu prezintă un răspuns antiplachetar adecvat. Nivelul optim de inhibare a trombocitelor indusă de clopidogrel, care se va corela cantitativ cu capacitatea clopidogrelului de a preveni evenimentele aterotrombotice, nu este încă cunoscut cu siguranţă. În plus, deoarece nu există un test validat al funcţiei plachetare pentru a măsura efectul antiplachetar al clopidogrelului, nu este justificată măsurarea de rutină a rezistenţei la clopidogrel în cadrul clinic.280 Implicaţiile clinice ale acestei variaţii sunt necunoscute, dar pot fi importante. Studiile clinice viitoare pot defini dacă hiporespondenţii la clopidogrel prezintă un risc crescut de evenimente trombotice şi dacă hiperrespondenţii prezintă un risc crescut de sângerare. Dacă aceste date devin disponibile, poate fi posibilă individualizarea terapiei antiplachetare, inclusiv dozarea clopidogrelului.265

Dipiridamol

Mecanisme de acţiune

Dipiridamolul este un inhibitor de trombocite care este recunoscut în primul rând ca agent antitrombotic. În plus, prin generarea de adenozină, dipiridamolul evocă vasodilataţie şi prin combinarea acestor funcţii antiplachetare şi vasodilatatoare îmbunătăţeşte probabil

perfuzia tisulară. Studiul European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2) a demonstrat că tratamentul cu dipiridamol a fost la fel de eficient ca şi aspirina în doză mică în reducerea riscului de accident vascular cerebral.281 Deoarece dipiridamolul este un inhibitor slab al trombocitelor direct, observaţiile clinice ca acesta sugerează că dipiridamolul poate avea efecte vasculare benefice suplimentare. S-a raportat că dipiridamolul are proprietăţi antioxidante282, dar efectul direct asupra celulelor vasculare nu este cunoscut. Dipiridamolul este, de asemenea, un antioxidant foarte eficient de rupere a lanţului, cu fluorescenţă, care este stins cantitativ prin reacţia cu radicalii peroxil.282 În concordanţă cu aceste observaţii, tratamentul cu dipiridamol limitează în mod semnificativ leziunile de ischemie-reperfuzie la oameni in vivo.283

Indicaţie

Analiza folosind date de la ESPS-2 a arătat că, în comparaţie cu aspirina în monoterapie, aspirina plus dipiridamol cu eliberare prelungită este eficient în reducerea riscului de accident vascular cerebral şi evenimente vasculare în rândul pacienţilor mai tineri de 70 de ani; cei cu hipertensiune arterială, accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu; fumătorii actuali; şi cei cu antecedente de boli cardiovasculare. Reducerile relative ale riscului au favorizat combinaţia de aspirină plus dipiridamol cu eliberare prelungită şi au fost cele mai mari pentru pacienţii cu risc ridicat.284 Analiza studiilor controlate randomizate care au implicat dipiridamol la pacienţii cu accident vascular cerebral ischemic anterior sau AIT au arătat că dipiridamolul, administrat singur sau cu aspirină, reduce la pacienţii cu boală cerebrochemică anterioară recurenţa vasculară. Combinaţia de aspirină şi dipiridamol reduce, de asemenea, combinaţia de accident vascular cerebral nefatal, infarct miocardic nefatal şi deces vascular în comparaţie cu aspirina în monoterapie.285 Cu toate acestea, majoritatea acestor concluzii se bazează pe un singur studiu şi numai la pacienţii care se prezintă după ischemie cerebrală.

Doze

O doză standard de dipiridamol este de 200 mg plus acid acetilsalicilic 25 mg.286 Primul studiu european de prevenire a accidentului vascular cerebral (ESPS-1) care a constatat că combinaţia de aspirină/dipiridamol este superioară placebo în prevenirea accidentului vascular cerebral şi a atacului ischemic tranzitoriu (AIT) evaluat de trei mg dipiridamol pe zi. ESPS-1, cu toate acestea, nu a inclus un braţ de tratament numai cu aspirina şi, prin urmare, nu a fost clar dacă combinaţia de aspirină/dipiridamol a fost superioară aspirinei în monoterapie. Ca urmare, a fost efectuat un al doilea studiu care a inclus braţe de tratament cu aspirină în monoterapie, dipiridamol cu eliberare prelungită în monoterapie, terapie combinată şi placebo. Combinaţia de aspirină 25 mg plus dipiridamol cu eliberare prelungită 200 mg de două ori pe zi sa dovedit în ESPS-2 a fi semnificativ mai bună decât oricare dintre agenţii administraţi individual în prevenirea accidentului vascular cerebral.281

Efecte secundare şi contraindicaţii

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 2 ore după administrarea orală de dipiridamol (200 mg de două ori pe zi).287 Deși dipiridamolul este foarte lipofil, nu traversează bariera hemato-encefalică într-o măsură semnificativă. Dipiridamolul este metabolizat în ficat, unde este conjugat și excretat prin bilă în fecale.287 Evenimentele adverse observate în ESPS-2 au inclus probleme gastrointestinale ușoare, precum și sângerări grave rare.281 Adăugarea de dipiridamol la aspirină pare să ducă la un risc de sângerare similar cu cel al dispirinei aspirinei este contraindicație cunoscută pentru aspirina. hipersensibilitate la medicament. Întrucât mai multe persoane au sensibilitate la aspirină, ar trebui să se acorde atenție atunci când se administrează Aggrenox, un medicament combinat aspirină/dipiridamol. Dipiridamolul se excretă în laptele matern și trebuie utilizat cu prudență la mamele care alăptează.

Mecanisme de acțiune antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

Receptorul GP IIb/IIIa servește ca o conductă bidirecțională cu semnalizarea mediată de GP IIb/IIIa care apare imediat după legarea fibrinogenului și inițiază semnalizarea intracelulară care stabilizează în continuare agregatul (Fig. 5-8). Mobilizarea calciului, fosforilarea tirozinei, activarea metabolismului fosfoinozitidelor și reorganizarea citoscheletică rezultă din activarea complexului GP IIb/IIIa. Această serie de evenimente transformă agregarea trombocitară dintr-un proces reversibil într-un proces ireversibil.

Deși aspirina și clopidogrelul sunt agenți antiplachetari eficienți, sunt medicamente antiagregative relativ slabe. Medicamentele care vizează în mod specific receptorul GP IIb/IIIa și previn legarea fibrinogenului inhibă această cale finală comună pentru agregarea plachetară.288 Agregarea trombocitară este complet inhibată prin blocarea a 80% din receptorii GP IIb/IIIa de suprafață289 și antagonismul receptorului GP IIb/IIIa, indiferent de activatorul plachetar, inhibă activatorul plachetar ag. Mai multe studii clinice au arătat că inhibarea GP IIb/IIIa este o strategie antitrombotică extrem de eficientă.290 Există

Figura 5-8 Agregarea trombocitelor și legarea fibrinogenului la glicoproteina IIb/IIIa. Leziunile sau leziunile vasculare expun factorul von Willebrand subendotelial (VWF) sau colagenul la sângele circulant. Trombocitele aderă și evenimentele provoacă o modificare conformațională a glicoproteinei (GP) IIb/IIIa, permițând legarea cu afinitate mare a fibrinogenului, ceea ce duce la formarea de tromb. Acest proces poate fi atenuat de mai multe clase de inhibitori GP IIb/IIIa în uz clinic. Abciximab este un fragment Fab al anticorpului 7E3 care are afinitate mare și o rată lentă de disociere de GP IIb/IIIa. În schimb, moleculele mici, eptifibatida și tirofibanul, au o rată de disociere mult mai rapidă.

Indicatii

Dovezile susțin utilizarea antagoniștilor GP IIb/IIIa la pacienții cu angină instabilă/NSTEMI supuși unei intervenții coronariene.291-293 Recomandările actuale ale Comitetului Ghid ACC/AHA recomandă ca pacienții cu risc ridicat, în special pacienții cu troponine pozitive, să primească un antagonist GP IIb/IIIa. Agenții cu molecule mici, eptifibatidă și tirofiban, pot fi începuti cu 1 până la 2 zile înainte și continuați în timpul procedurii. Oricare dintre

antagoniştii GP IIb/IIIa poate fi început imediat înainte sau în timpul procedurii. Niciunul dintre antagoniştii GP IIb/IIIa nu pare a fi eficient în managementul de rutină al pacienţilor cu risc scăzut, troponine negative la care nu este planificată intervenţia coronariană precoce.

Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa la pacienţii care nu suferă intervenţie coronariană este mai puţin clară. Antagoniştii GP IIb/IIIa cu molecule mici eptifibatida şi tirofibanul par să reducă modest obiectivul combinat al decesului sau al infarctului miocardic cu o oarecare creştere a sângerării.294 După cum a arătat o meta-analiză, pacienţii care au suferit revascularizare precoce au părut să obţină cel mai mare beneficiu. nu este indicat pe baza rezultatelor studiului GUSTO IV-ACS.295

Antagonişti orali ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa

Câţiva liganzi ai integrinei, inclusiv fibrinogenul şi factorul von Willebrand, posedă una dintre cele două secvenţe de aminoacizi 95-97 (Arg-Gly-Asp sau RGD) şi 572-575 (Arg-Gly-Asp-Ser sau RGDS) care le permit să se lege de receptorul activat al receptorilor GP IIb/IIIa. mimeticele nonpeptidice sunt unice prin faptul că au un potenţial de administrare orală care iniţial a fost considerat a fi util pentru terapia antiplachetă pe termen lung; totuşi, au fost evaluaţi câţiva inhibitori orali de GP IIb/IIIa, iar utilizarea lor nu a fost asociată cu beneficii clinice.297-300 Motivele acestei discrepanţe sunt neclare, iar potenţialele explicaţii au inclus activitate agonistă parţială ipotetică, un efect protrombotic al compuşilor orali sau un efect toxic direct care nu are legătură cu activarea trombocitelor, cum ar fi activarea trombocitelor, cum ar fi activarea trombocitelor30. observaţia că unii inhibitori orali de GP IIb/IIIa măresc formarea de microagregate trombocite mici după stimulare.302,303.

Doze

Doza de antagonist GP IIb/IIIa depinde de agentul specific utilizat. Pentru abciximab, o doză în bolus de 0,25 mg/kg urmată de o perfuzie de 12 ore la 0,125 pg/kg/min (până la maximum 10 pg/min) cu heparină nefracţionată înainte de procedură este eficientă pentru pacienţii supuşi unei intervenţii coronariene. procedura urmată de o perfuzie continuă de 10 pg/min până la 1 oră după procedură (cu heparină).305

Deşi s-au utilizat doze mai mici pentru intervenţiile coronariene percutanate, eptifibatida se administrează în bolus dublu de 180 pg/kg (în interval de 10 minute) cu o perfuzie de 2 pg/kg/min.306 În angina instabilă/IMSTST, se foloseşte un bolus de 180 pg/kg de eptifibatidă urmat de o perfuzie de 3 kg/2 min. cu 50% la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 50 ml/min.

Tirofiban este utilizat sub formă de bolus de 0,4 pg/kg/min timp de 30 de minute, urmat de o perfuzie de 0,1 pg/kg/min; trebuie administrat cu heparină.307 Viteza de perfuzie trebuie redusă cu 50% la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Reacţiile adverse primare la antagoniştii receptorilor GP IIb/IIIa sunt sângerarea şi trombocitopenia. Mecanismele imune responsabile de trombocitopenie au fost identificate pentru toţi agenţii disponibili în prezent în Statele Unite. Deşi incidenţa generală este relativ scăzută, efectele pot pune viaţa în pericol. Trombocitopenia cu abciximab (aşa cum este definită de un număr de trombocite <100 x 109/l) apare la 2,5% până la 6% dintre pacienţi, iar trombocitopenia severă (număr de trombocite <50 x 109/l) apare la 0,4% până la 1,6% dintre pacienţi din studiile clinice raportate. Transfuziile de trombocite au fost administrate la 0,9% până la 6% dintre pacienţi în acest cadru.290,308 Readministrarea abciximabului nu pare să aibă un risc crescut în comparaţie cu expunerea primară; cu toate acestea, severitatea la cei care dezvoltă trombocitopenie poate fi mai mare.

Trombocitopenia cu eptifibatidă este raportată că apare între 1,2% şi 6,8% dintre pacienţi, iar transfuziile de trombocite au fost raportate a fi necesare la 1,3% până la 1,5% dintre pacienţi. 0,5%.307 Este important de reţinut că tratamentul cu aceşti agenţi poate provoca şi pseudotrombocitopenie, care apare ca urmare a aglomerării trombocitelor artefactuale in vitro, producând o scădere fals a numărului de trombocite. Această observaţie poate depinde de utilizarea anticoagulantelor specifice pentru teste, inclusiv citrat, acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) sau anticoagulante nechelatoare. Incidenţa pseudotrombocitopeniei poate fi de până la 2,1% în cazul utilizării abciximabului. Poate fi necesar un frotiu pentru a examina direct prezenţa trombocitelor aglomerate.

Inhibitori de trombina

Agenţii antitrombotici standard sunt heparina nefracţionată (şi acum heparină cu greutate moleculară mică, HBPM) şi warfarina. Datorită limitărilor acestor medicamente, evoluţia tratamentului antitrombotic pentru bolile cardiovasculare a continuat cu importanţa emergentă a terapiilor axate pe îmbunătăţirea dozării şi scăderea monitorizării de laborator, precum şi pe profiluri de eficacitate şi siguranţă sporite. Noile strategii antitrombotice continuă să evolueze în trei direcţii generale. Cea mai bine studiată abordare a fost dezvoltarea inhibitorilor direcţi ai factorilor specifici de coagulare. Inhibitorii direcţi ai trombinei (adică, factorul Ila) şi factorului Xa, două serin proteaze cu roluri centrale în cascada de coagulare, au fost supuşi unor studii clinice pentru a-şi defini rolul de adjuvanti la trombolize şi utilizarea lor în prevenirea trombozei după procedurile cardiovasculare intervenţionale.

O a doua abordare a fost producerea de anticoagulante endogene recombinante, inclusiv trombomodulină recombinantă. Aceasta implică, de asemenea, forme recombinate de antitrombină III şi cofactor II de heparină, care sunt inhibitori de serin protează care interacţionează cu cofactorii glicozaminoglicanilor, heparina, sulfatul de heparan şi sulfatul de dermatan pentru a inhiba factorii de coagulare. O altă strategie este manipularea sau producerea sintetică a cofactorilor anticoagulanţi naturali, endogeni. Aceasta include modificarea glicozaminoglicanilor nativi, cum ar fi sulfatul de heparan, sulfatul de dermatan sau pentazaharida de heparină, pentru a le spori activitatea anticoagulantă.

Heparină nefracţionată

Mecanisme de acţiune

Aproape toate preparatele de heparină sunt extrase din mucoasa intestinală porcină sau plămânul bovin şi constau atât din fracţiuni cu greutate moleculară mare, cât şi din fracţiuni cu greutate moleculară mică. Fracţia cu greutate moleculară mare (masă moleculară medie, 20 kD) cuprinde 66% din masa unui preparat dat, are un efect anticoagulant slab şi poate activa trombocitele. Fracţia cu greutate moleculară mică (masă moleculară medie, 7 kD) reprezintă aproximativ 33% dintr-un preparat dat, posedă 85% din activitatea anticoagulantă totală a probei originale şi determină o activare mică a trombocitelor. Fracţiile cu greutate moleculară mică şi cu greutate moleculară mare sunt fiecare caracterizate de subspecii cu afinităţi scăzute şi mari pentru antitrombina III. Speciile de heparină cu afinitate mare pentru antitrombina III posedă o secvenţă critică de pentazaharide care mediază această interacţiune. Fracţia de heparină cu greutate moleculară mică cu afinitate mare pentru antitrombina III reprezintă acea fracţiune cu cea mai puternică activitate anticoagulantă şi cea mai puţină activitate de stimulare a trombocitelor.

Indicatii

Heparina nefracţionată a fost utilizată în tratarea anginei instabile/INSTEMI de mulţi ani, iar beneficiul ei atunci când este adăugată la aspirină a fost clar stabilit.291 În plus, multe dintre studiile cu inhibitori de trombocite au fost efectuate cu administrarea concomitentă de heparină. Aceasta a stabilit heparina ca terapie de clasa IA atunci când este utilizată cu inhibitori de trombocite.

Utilizarea heparinei ca adjuvant cu fibrinoliză a fost, de asemenea, examinată în studiile clinice. Utilizarea heparinei subcutanate sau intravenoase ca adjuvant al streptokinazei rămâne controversată. Cu toate acestea, heparina este recomandată la pacienţii trataţi cu streptokinază, care prezintă un risc ridicat de tromboză. aPTT la 1,5 până la 2 ori rata de control).310 O perfuzie de 48 de ore este probabil să fie suficientă dacă se administrează aspirină, iar terapia intravenoasă cu heparină trebuie susţinută numai dacă pare să existe un risc ridicat de embolie sistemică, cum ar fi un IM anterior mare, ICC, embolie sistemică anterioară sau fibrilaţie atrială. În caz contrar, numai terapia cu heparină în doză mică (7500 U SC la 12 ore) este indicată ca profilaxie temporară împotriva trombozei venoase. S-a sugerat că o abordare similară poate fi utilizată pentru pacienţii cărora li s-a administrat reteplază sau tenecteplază (TNK).310

Doze

Heparina este eliminată printr-o combinaţie între un mecanism saturabil rapid şi un mecanism mult mai lent cu mecanici de ordinul întâi. Mecanismul mai lent, nesaturabil de clearance este în mare parte renal. Aceste cinetici fac ca răspunsul anticoagulant la heparină să fie neliniar la dozele terapeutice, atât intensitatea cât şi durata efectului crescând disproporţionat odată cu creşterea dozei. Astfel, timpul de înjumătăţire biologic aparent al heparinei creşte de la 30 de minute după un bolus IV de 25 U/kg la 60 de minute cu un

bolus IV de 100 U/kg şi 150 minute cu un bolus de 400 U/kg. 0,2 până la 0,4 U/ml măsurată prin titrare cu protamină sau printr-un nivel anti-factor Xa de 0,30 până la 0,7 U/ml. Pentru mulţi reactivi aPTT, acest lucru este echivalent cu un raport (pacient/control aPTT) de 1,5 la 2,5.311-313 După cum sa menţionat, heparina este administrată în mod normal cu un bolus IV iniţial de 60 U/kg (maximum 4000 U), urmat de perfuzie IV de 12 U/kg/h PT ajustat (maximum 12 U/kg/h) la 1,5 până la 2,0 ori valoarea de control. Tratamentul este de obicei iniţiat în 24 de ore de la debutul durerii toracice.311-313.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Efectul secundar principal asociat cu utilizarea heparinei nefracţionate este sângerarea. Riscul de sângerare cu heparină nefracţionată IV este <3% în studiile recente.314 Acest risc de sângerare creşte odată cu doze mai mari de heparină, utilizarea concomitentă de medicamente antiplachetare sau anticoagulante orale şi creşterea vârstei (>70 de ani). a terapiei cu heparină. O formă cu debut mai rapid poate apărea la pacienţii care au fost expuşi anterior la heparină. HIT apare atunci când heparina se leagă de trombocite, ducând la activarea trombocitelor şi la eliberarea factorului 4 plachetar. Sunt generaţi anticorpi împotriva complexului heparină/factor 4 trombocitar. Tromboza asociată cu acest sindrom se poate datora activării trombocitelor mediate imun şi formării de microparticule. În cadrul HIT, trebuie selectat un medicament antitrombină alternativ, iar mai multe au fost aprobate de FDA special pentru această utilizare. Mai rar, utilizarea pe termen lung a heparinei este, de asemenea, asociată cu dezvoltarea osteoporozei şi a reacţiilor alergice rare.

Heparină cu greutate moleculară mică

Mecanisme de acţiune

Utilizarea heparinei nefracţionate are câteva limitări care includ legarea nespecifică, producerea de anticorpi antiheparină care pot induce trombocitopenie, perfuzia intravenoasă continuă şi necesitatea monitorizării frecvente. Din cauza numeroaselor limitări cunoscute asociate cu utilizarea heparinei nefracţionate, HBPM au fost dezvoltate. Probleme precum perfuzia IV continuă şi monitorizarea frecventă nu sunt probleme întâlnite în mod normal cu utilizarea HBPM. HBPM sunt inhibitori puternici atât ai trombinei (efecte anti-IIa) cât şi ai factorului Xa. HBPM pot fi administrate subcutanat si au o absorbtie rapida si previzibila. HBPM produc, de asemenea, mai puţine efecte agoniste plachetare şi sunt mai rar asociate cu trombocitopenia indusă de heparină. Aceste avantaje au fost bine demonstrate la pacienţii cu boală venoasă şi apar acum pentru cei cu angină instabilă.310

Indicatii

HBPM au fost studiate în tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI) şi la pacienţii cărora li se administrează fibrinoliză. Deşi datele au fost amestecate, într-un număr de studii care evaluează utilizarea sa în STEMI, HBPM s-a dovedit a avea o eficacitate îmbunătăţită în comparaţie cu heparina nefracţionată. O meta-analiză din studiile privind

eficacitatea şi siguranţa enoxaparinei subcutanate în evenimentele coronariene non-Q-Wave (ESSENCE) şi tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) 11B a arătat că enoxaparina este superioară heparinei nefracţionate în reducerea obiectivelor compozite ale pacienţilor cu deces, miocardie, infarct miocardic şi emergenţie. infarct miocardic.315,316 O meta-analiză ulterioară a lui Petersen şi colegii care a reunit datele din şase studii de enoxaparină în SCA fără supradenivelare de segment ST a arătat reduceri semnificative ale decesului/IM cu 30 de zile, în special la pacienţii care nu au primit antitrombină înainte de randomizare. au fost mai puţin încurajatoare. Acest lucru se poate datora raportului mai mare anti-Xa-anti-IIa al enoxaparinei în comparaţie cu dalteparina, severităţii mai mari a bolii la pacienţii înrolaţi în studiile raportate şi extinderii acţiunilor sale antitrombotice pentru a include inhibarea agregării plachetare prin suprimarea eliberării factorului von Willebrand. HBPM, este preferată heparinei nefracţionate pentru managementul medical al UA/NSTEMI, cu excepţia cazului în care intervenţia chirurgicală de bypass coronarian (CABG) este planificată în decurs de 24 de ore (recomandare de clasa IIa). Pacienţii cu valori crescute ale troponinei pot obţine cel mai mare beneficiu.

Orientările actuale ACC/AHA afirmă, de asemenea, că este rezonabil (Clasa IIb) să se ia în considerare un HBPM ca alternativă la heparina nefracţionată la pacienţii care primesc terapie fibrinolitică care au <75 de ani şi nu prezintă disfuncţie renală. inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa. Sunt necesare studii suplimentare pentru a defini beneficiul HBPM în subgrupurile relevante cu risc ridicat înainte ca utilizarea lor să poată fi recomandată universal (a se vedea capitolul 11 pentru discuţii suplimentare).319

Doze

În cadrul fibrinolizei, enoxaparina se administrează sub formă de bolus intravenos de 30 mg înainte de administrarea fibrinolitică. Enoxaparina în doză de 1 mg/kg subcutanat este administrată de două ori pe zi timp de 48 de ore.320,321 Regimul de dozare trebuie schimbat la 1,0 mg/kg subcutanat la fiecare 24 de ore pentru pacienţii cu un clearance estimat al creatininei <30 ml/min. De obicei, regimul de enoxaparină este menţinut pe durata spitalizării sau în ziua 8, oricare dintre acestea survine primul. Continuarea terapiei după externare nu a arătat beneficii.320,321

În cadrul PCI, enoxaparina a fost administrată în mai multe moduri.320,321 Prima opţiune de regim de dozare este de 1 mg/kg subcutanat de două ori pe zi. Când se utilizează această cale, este important să se asigure că ultima doză de HBPM subcutanat este administrată în 8 ore de la procedură şi că se administrează cel puţin 2 doze subcutanate de HBPM înainte de procedură pentru a asigura starea de echilibru. A doua opţiune de regim de dozare este de 1 mg/kg subcutanat de două ori pe zi plus 30 mg intravenos la momentul PCI. Acest regim poate fi utilizat dacă au trecut >8 ore de la ultima doză subcutanată de enoxaparină. A treia opţiune de regim de dozare este de 1 mg/kg enoxaparină intravenos (dacă nu se utilizează inhibitor GP IIb/IIIa) sau 0,75 mg/kg (dacă se utilizează un inhibitor GP IIb/IIIa) la momentul PCI.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Ca şi în cazul heparinei nefracţionate, HBPM nu trebuie administrată la pacienţii cu contraindicaţii la terapia anticoagulantă, cum ar fi sângerare activă, trombocitopenie semnificativă, neurochirurgie recentă, sângerare intracraniană sau chirurgie oculară. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu diateză hemoragică, metastaze cerebrale, traumatisme majore recente, endocardită şi hipertensiune arterială severă. HBPM este asociată cu mai puţine sângerări majore în comparaţie cu HNF în tromboembolismul venos acut. HNF şi HBPM nu sunt asociate cu o creştere a sângerării majore în sindroamele coronariene ischemice, dar sunt asociate cu o creştere a sângerării majore în accidentul vascular cerebral ischemic.314 Pacienţii trataţi cu HBPM pot dezvolta HIT, iar aceste medicamente nu sunt recomandate pentru utilizare la pacienţii cu HIT documentată sau suspectată. Pacienţii cu disfuncţie renală (definită de obicei ca nivel al creatininei serice > 2 [la bărbaţi] sau 2,5 [la femei] mg/dL) au fost excluşi din studiile majore cu enoxaparină. Dozarea adecvată la pacienţii obezi este neclară şi este un domeniu actual de investigaţie.

Inhibitori direcţi de trombină

Inhibitorii direcţi ai trombinei blochează interacţiunile cu substratul trombinei şi inactivează trombina legată de fibrină şi trombina în fază fluidă. Inhibitorii direcţi ai trombinei nu se leagă de proteinele plasmatice sau de factorul plachetar 4.322

Hirudin (lepirudin)

Mecanisme de acţiune

Hirudina este o polipeptidă găsită în glandele salivare ale lipitoriei Hirudo medicinalis şi este printre cei mai puternici inhibitori naturali ai trombinei. Diverse tehnici biochimice şi biologice moleculare au fost utilizate pentru a studia natura specifică a interacţiunii hirudină-trombină. Regiunea aminoterminală a hirudinei se leagă prin interacţiune hidrofobă cu locul de legare apolar al trombinei. Regiunea carboxiterminală pare să se lege ionic de exozitul de legare a anionului al trombinei. Interacţiunea directă a hirudinei atât cu situsul catalitic, cât şi cu exozitul de legare a anionului al trombinei reprezintă probabil inhibarea sa puternică a tuturor reacţiilor mediate de trombină, iar această inhibare este echipotentă faţă de trombina liberă şi legată de fibrină. Cele mai frecvent utilizate măsuri pentru activitatea anticoagulantă a hirudinei sunt timpul de trombină (TT) şi timpul de tromboplastină parţială activată (aPTT). Hirudina nu are efecte directe asupra agregării trombocitelor sau secreţiei, iar timpul de sângerare nu este modificat semnificativ.

Indicatii si Doze

Atât studiile TIMI-9, cât şi Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) II au comparat o singură doză de heparină cu o singură doză de hirudină.323 Ambele studii au utilizat iniţial doze mari de hirudină (0,6 mg/kg bolus urmat de 0,2 mg/kg/h) şi studiile au fost ajustate prematur şi în funcţie de greutate. rata inacceptabil de mare a hemoragiei intracerebrale la ambele brate de tratament. Aceste studii au fost continuate ca TIMI-9b şi GUSTO IIb, utilizând doze mai mici atât de hirudină (0,1 mg/kg bolus urmat de 0,1 mg/kg/h) cât şi de heparină (neajustată în greutate).

Rezultatele studiului TIMI-9b au arătat că heparina şi hirudina sunt la fel de eficiente ca terapii adjuvante pentru streptokinază sau t-PA la persoanele cu infarct miocardic acut cu undă Q, fără o diferenţă în evenimentele de sângerare. infarct miocardic fără undă Q; cu toate acestea, acest efect s-a diminuat în timp.

Rezultatele studiului Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) sugerează că hirudina recombinantă poate fi utilă în comparaţie cu heparina în prevenirea morţii cardiovasculare, infarctului miocardic şi anginei refractare, cu un profil de siguranţă acceptabil la pacienţii care au angină instabilă sau infarct miocardic acut fără creşterea ST, şi pacienţii care primesc aspirine în acest studiu31,126. angina instabilă sau infarctul miocardic acut fără supradenivelare ST au fost repartizate aleatoriu heparină (5000 unităţi bolus apoi 15 U/kg/h; n = 5058) sau hirudină (0,4 mg/kg bolus apoi 0,15 mg/kg/h perfuzie; n = 5083) timp de 72 de ore. La 7 zile, 213 (4,2%) pacienţi din grupul cu heparină şi 182 (3,6%) din grupul hirudină au suferit deces cardiovascular sau infarct miocardic nou (risc relativ 0,84 [95% CI 0,69 până la 1,02]; P = 0,077).326.

O cerere clinică aprobată pentru hirudină recombinată (lepirudină) este în tratamentul HIT. În comparaţie cu controalele istorice, pacienţii trataţi cu lepirudină au avut o incidenţă constantă mai scăzută a obiectivelor combinate, în primul rând din cauza unui risc redus pentru noi complicaţii tromboembolice. În timpul tratamentului cu lepirudină, rapoartele aPTT de 1,5:2,5 produc eficacitate clinică optimă cu un risc moderat de sângerare, rapoartele aPTT mai mici de 1,5 sunt subterapeutice, iar nivelurile aPTT mai mari de 2,5 sunt asociate cu risc crescut de sângerare. Evenimentele de sângerare care necesită transfuzie au fost semnificativ mai frecvente la pacienţii care au luat lepirudină decât la pacienţii de control istoric. Lepirudina a fost, de asemenea, utilizată pentru anticoagulare la pacienţii trataţi cu circulaţie extracorporală în timpul intervenţiilor chirurgicale pe cord deschis. Cu toate acestea, lipsesc date cuprinzătoare despre acest grup de pacienţi.

Doze

Hirudina este utilizată în dozele discutate mai devreme. Are o fereastră terapeutică îngustă şi necesită monitorizare, în special atunci când este administrată cu agenţi trombolitici. Se administrează adesea sub formă de bolus de 0,4 mg/kg, urmat de o perfuzie de 0,15 mg/kg/h timp de 72 de ore pentru a menţine aPTT între 60 şi 100 de secunde.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Hirudina nu trebuie utilizată în situaţii în care anticoagularea este contraindicată. Riscul de sângerare cu hirudină este crescut în cazul anticoagulantei concomitente sau al inhibitorilor trombocitelor. Hirudina este eliminată renal şi nu trebuie utilizată la pacienţii cu disfuncţie renală.

Argatroban

Mecanisme de acţiune

Un alt inhibitor direct puternic al trombinei este acidul (2R,4R) 4-metil-[N2-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-chinolinil) sulfonil]-2-piperidin carboxilic sau argatroban. Acest compus este un derivat sintetic de arginină N2-substituit care se leagă de situsul catalitic al trombinei cu afinitate mare. Se leagă rapid şi reversibil atât de trombina legată de cheag, cât şi de trombina solubilă. Argatroban are un timp de înjumătăţire prin eliminare relativ scurt (39 până la 51 de minute) şi legarea sa reversibilă permite restabilirea rapidă a hemostazei normale la încetarea terapiei. Argatroban are un răspuns previzibil la doză care se corelează cu modificările parametrilor anticoagulanţi.

Indicatii

Studiile cu argatroban au evaluat în primul rând utilizarea sa ca terapie adjuvantă cu fibrinolitice, în tratamentul HIT sau la pacienţii supuşi angioplastiei coronariene. Datele cu argatroban sunt limitate şi sunt aprobate numai pentru utilizare în HIT. Argatroban determină o creştere dependentă de doză a aPTT şi TT. Timpul de înjumătăţire al efectului anticoagulant este de aproximativ 25 de minute atunci când argatroban este utilizat singur.

Pentru pacienţii cu HIT cărora li se administrează argatroban intravenos, se notează beneficii în comparaţie cu martorii istorici. La pacienţii cu HIT, terapia cu argatroban, în comparaţie cu controalele istorice, îmbunătăţeşte rezultatele, în special tromboza nouă şi decesul cauzat de tromboză.327

Doze

La persoanele cu angină instabilă, se administrează argatroban (0,5 până la 5,0 pg/kg/min timp de 4 ore). Pentru pacienţii cu HIT, argatroban, 2 pg/kg/min, este ajustat pentru a menţine timpul de tromboplastină parţială activată la 1,5 până la 3 ori valoarea iniţială pentru o medie de 5 până la 7 zile.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Pacienţii care au contraindicaţii la terapia anticoagulantă, aşa cum sa discutat anterior, trebuie să evite utilizarea argatroban. Argatroban este metabolizat de ficat. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, concentraţia maximă şi timpul de înjumătăţire al argatrobanului sunt crescute de aproximativ două până la trei ori, iar clearance-ul este de o pătrime faţă de voluntarii sănătoşi.

Bivalirudin (Hirulog)

Mecanisme de acţiune

Inhibitorii de trombină derivaţi de hirudină cunoscuţi sub numele de hirulogi sunt peptide sintetice care conţin cele două domenii distincte ale hirudinei cu activitate antitrombină. Hirulog-1 (bivalirudin) conţine un fragment inhibitor al situsului activ al trombinei, D-Phe-Pro-Arg-Pro şi o secvenţă de recunoaştere a exozitului de legare a anionului trombină care este analogă cu hirugenul. Aceste fragmente sunt unite printr-un distanţier de glicină de cel

puţin patru reziduuri în lungime. Modificările subtile ale hirulogilor pot creşte afinitatea acestora pentru trombină la un nivel egal cu cel al hirudinei native.

Indicatii

Bivalirudin a fost investigat în STEMI cu streptokinază, dar a fost asociat cu sângerare excesivă. La persoanele supuse angioplastiei coronariene, bivalirudina a fost eficientă în prevenirea închiderii bruşte şi s-a dovedit a fi sigură. În plus, în rândul persoanelor supuse angioplastiei coronariene transluminale percutanate pentru angină instabilă sau post-infarct, bivalirudina a fost la fel de eficientă ca şi heparina, dar a fost asociată cu rate mai scăzute de sângerare moderată. Deşi bivalirudina reduce complicaţiile ischemice şi sângerarea după PCI, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua bivalirudină versus heparină în combinaţie cu clopidogrel, inhibitori de GP IIb/IIIa şi standardele actuale de intervenţie coronariană. mg/kg/h pe durata procedurii. La cinci minute după bolus, trebuie măsurat un ACT şi o doză suplimentară de 0,3 mg/kg administrată intravenos, dacă este necesar. Perfuzia poate fi continuată timp de 4 ore după procedură, la discreţia operatorului.

Anticoagulante orale

Warfarină

Mecanisme de acţiune

Warfarina şi derivaţii de cumarină sunt antagonişti ai vitaminei K care împiedică interconversia ciclică a vitaminei K şi a 2,3-epoxidului său. Vitamina K este un cofactor pentru carboxilarea post-translaţională a resturilor de acid glutamic care se află la capătul amino al factorilor de coagulare dependenţi de vitamina K, inclusiv factorii II, VII, IX şi X şi proteinele anticoagulante (proteinele C şi S). Proprietăţile antitrombotice ale derivaţilor de cumarină sunt întârziate cu 72 până la 96 de ore.

Indicatii

Deşi standard pentru tratamentul şi prevenirea trombozei venoase, terapia anticoagulantă orală a fost investigată şi la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Warfarina, în combinaţie cu aspirina sau administrată singură, a fost superioară aspirinei în monoterapie în reducerea incidenţei evenimentelor compuse după un infarct miocardic acut, dar a fost asociată cu un risc mai mare de sângerare.

Utilizarea unei doze fixe, mici de warfarină adăugată la aspirină pe termen lung după infarct miocardic nu a demonstrat reducerea riscului combinat de deces cardiovascular, reinfarct sau accident vascular cerebral. O doză fixă, mică de warfarină adăugată la aspirină a redus riscul de accident vascular cerebral, dar acesta a fost un obiectiv secundar. Combinaţia de aspirină şi warfarină a fost, de asemenea, asociată cu un risc crescut de sângerare.330

Deşi studiile au fost mixte, datele actuale disponibile bazate pe aproape 20.000 de pacienţi care au participat la studii clinice randomizate demonstrează că, atunci când sunt

administrate în doze adecvate, anticoagulantele orale reduc ratele de reinfarct şi accident vascular cerebral tromboembolic - dar fac acest lucru cu preţul ratelor crescute de evenimente hemoragice. dificultăţi, ca în studiul WARIS II, în care raportul internaţional normalizat (INR) a fost sub ţintă la aproximativ o treime dintre pacienţi, iar cei peste 75 de ani au fost excluşi.331

Doze

Dozele de warfarină trebuie ajustate în funcţie de INR, care, la rândul său, se bazează pe utilizarea unui indice internaţional de sensibilitate (ISI) atribuit fiecărui reactiv de tromboplastină, astfel încât să se standardizeze doza.

Efecte secundare şi contraindicaţii

Anticoagulantele orale au o fereastră terapeutică îngustă şi o relaţie doză-răspuns foarte variabilă. Cea mai frecventă complicaţie a terapiei cu warfarină este riscul de sângerare. Principalii determinanţi ai sângerării induse de antagoniştii vitaminei K sunt intensitatea efectului anticoagulant, caracteristicile subiacente ale pacientului şi durata terapiei. Există dovezi bune că terapia cu antagonişti ai vitaminei K cu un INR ţintit de 2,5 (interval, 2,0 până la 3,0) este asociată cu un risc mai scăzut de sângerare decât terapia vizată la un INR > 3,0,314

O complicaţie rară a terapiei cu warfarină este necroza pielii. Necroza cutanată indusă de warfarină se dezvoltă de obicei la scurt timp după iniţierea terapiei şi este mai frecventă la pacienţii cu deficit de proteină C sau proteină S. Pacienţii cu deficit cunoscut de proteină C sau S ar trebui să înceapă tratamentul cu warfarină numai după ce au fost iniţiate doze terapeutice de heparină. Warfarina este, de asemenea, teratogenă şi utilizarea sa trebuie evitată în timpul sarcinii, deşi utilizarea anticoagulantelor orale versus heparină/HBPM în timpul sarcinii este un domeniu de investigaţie în curs de desfăşurare.

Inhibitori orali de trombină

Warfarina are limitări care sunt bine stabilite şi includ un indice terapeutic îngust, necesitatea unui management de înaltă calitate a dozei şi interacţiuni cu alte medicamente, alimente şi afecţiuni comorbide. În interesul dezvoltării de anticoagulante orale mai sigure şi mai eficiente, inhibitorii direcţi activi pe cale orală ai trombinei sunt investigaţi cu speranţa de a înlocui cumarinele pentru tratamentul pe termen lung al tulburărilor tromboembolice. Problemele importante în profilul inhibitorului ideal de trombine includ siguranţa, potenţa, selectivitatea, biodisponibilitatea orală şi timpul de înjumătăţire. Cel mai avansat în dezvoltare a fost ximelagatran, un agent despre care se credea că este promiţător datorită absorbţiei sale turbate, legăturii scăzute de proteine, lipsei de interacţiuni medicamentoase şi dozei fixe. Cu toate acestea, ximelagatranul nu a primit aprobarea FDA din cauza potenţialului de hepatotoxicitate. Alţi inhibitori orali de trombină sunt în curs de studiu clinic.

Fibrinolitice

Medicamentele fibrinolitice au fost încorporate în tratamentul standard al infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST. Cu aceste terapii, creşterea mortalităţii pe termen scurt este însoţită de o îmbunătăţire a funcţiei ventriculare şi de o reducere a complicaţiilor cardiovasculare majore. Studiile ulterioare au demonstrat că aceste câştiguri pe termen scurt, după o singură administrare fibrinolitică, sunt susţinute timp de cel puţin 8 ani. De remarcat, doar aproximativ 50% dintre pacienţi ating un flux normal al arterei coronare epicardice (TIMI 3) în 90 de minute de la administrarea tPA sau TNK.

Mecanisme de acţiune

Plasminogenul este o proenzimă care este transformată în enzima activă plasmină de către activatorii plasminogenului. Plasmina degradează fibrina în produşi de degradare solubili. Activatorii de plasminogen provoacă dizolvarea trombului prin iniţierea acestei cascade. Acest proces este inhibat de inhibitorii activatori ai plasminogenului care previn activarea excesivă a plasminogenului de către t-PA şi activatorul de plasminogen de tip urokinază (uPA).

Indicatii

Terapia fibrinolitică a fost utilizată la pacienţii care au avut cel puţin 30 de minute de durere toracică ischemică şi fie 1 mm de supradenivelare a segmentului ST în cel puţin două derivaţii adiacente ale membrelor, 2 mm supradenivelare a segmentului ST în cel puţin două derivaţii precordiale adiacente sau bloc complet de ramură a fasciculului. Cel mai important în ceea ce priveşte avantajul de supravieţuire este timpul de la debutul simptomelor până la iniţierea terapiei. Nu pare să existe beneficii atunci când terapia fibrinolitică este utilizată pentru sindroamele coronariene instabile care nu sunt asociate cu supradenivelarea segmentului ST.333

Doze

Streptokinaza este de obicei administrată sub formă de perfuzie intravenoasă de 1,5 milioane de unităţi timp de 30 până la 60 de minute. Activatorul de plasminogen tisular recombinant este relativ selectiv pentru fibrină. Cea mai frecvent utilizată doză de tPA este administrată sub formă de bolus de 15 mg timp de 3 minute, urmată de 0,75 mg/kg (să nu depăşească 50 mg) timp de 30 de minute şi apoi 0,5 mg/kg (să nu depăşească 35 mg/kg) timp de 60 de minute suplimentare.

Reteplase este o formă trunchiată de tPA care nu are primul domeniu Kringle. Are un timp de înjumătăţire mai lung în comparaţie cu tPA, dar nu a demonstrat superioritate faţă de tPA accelerat. Se administrează sub formă de două boluri intravenoase de 10 U, la 30 de minute, fiecare bolus fiind administrat timp de 2 minute.

Tenecteplaza este o formă mutantă de tPA care are un timp de înjumătăţire extins şi o specificitate mai mare pentru fibrină. Este echivalent cu tPA accelerat şi poate fi administrat într-un singur bolus (5 până la 10 secunde) într-o doză în funcţie de greutatea corporală: 30 mg la pacienţii care cântăresc mai puţin de 60 kg; 35 mg pentru cei care cântăresc între 60

şi 69,9 kg; 40 mg pentru cei care cântăresc între 70,0 şi 79,9 kg; 45 mg la pacienţii care cântăresc între 80,0 şi 89,9 kg; şi 50 mg la pacienţii care cântăresc 90.0 kg sau mai mult.334

Efecte secundare şi contraindicaţii

Sângerarea este efectul secundar advers major comun agenţilor fibrinolitici. Riscul de hemoragie intracraniană este în medie de 0,5% cu agenţii relativ specifici fibrinei; ratele de ICH cresc la 1% până la 2% odată cu creşterea vârstei pacientului. Se ştie că streptokinaza are reacţii alergice la aproximativ 5% dintre pacienţi, dar anafilaxia este frecventă.

TROMBOZA: DIRECŢII VITORIALE

O lecţie importantă care a reieşit din numeroasele studii care vizează tratarea trombozei cardiovasculare acute este că potenţa antitrombotică crescută poate să nu garanteze un beneficiu clinic sporit. Nu se ştie dacă acest lucru se datorează problemelor cu agenţii antitrombotici specifici, riscului de sângerare sau limitărilor inerente ale mijloacelor noastre actuale de măsurare a trombozei. De asemenea, sunt dezvoltate terapii noi pentru a viza căi trombotice alternative şi redundante, inclusiv (Tabelul 5-10) noi inhibitori ai receptorilor P2Y1 şi P2Y12,335 sistemul de liganzi CD40-CD40, molecule de adeziune, CD39/ATPDază şi GPIb-V-IX, de asemenea, sunt dezvoltaţi unii factori noi şi complexi von Wille36. limitările

dintre medicamentele disponibile în prezent.1 Au fost studiaţi inhibitorii direcţi care vizează iniţierea coagulării şi includ factorul VIIa blocat cu situs activ şi inhibitorii căii factorului tisular. În plus, sunt examinaţi inhibitori ai propagării coagulării, inclusiv inhibitori ai factorului IXa, inhibitori direcţi şi indirecti ai factorului Xa (orale şi intravenoasă) şi modulatori ai căii proteinei C. Cu toate acestea, cu toţi aceşti agenţi, nu este încă clar dacă noua ţintă şi/sau uşurinţa de utilizare poate depăşi efectele secundare observate, inclusiv toxicitatea, sângerarea şi activarea sistemului de contact (a se vedea capitolele 10 şi 11 pentru discuţii suplimentare).339

Continuarea studiilor va rafina implementarea terapiei curente; terapie ţintă administrată selectiv pacienţilor cu risc ridicat şi celor susceptibili de a răspunde (farmacogenomică); şi studiază beneficiile incrementale şi siguranţa diferitelor combinaţii antiplachetare şi interacţiunile lor cu alte medicamente.251 Progresele continue în înţelegerea mecanismelor trombozei, precum şi dezvoltarea de noi tehnici pentru studierea reglării acesteia, au condus la o înţelegere îmbunătăţită a bolii trombotice, precum şi la disponibilitatea unor noi clase de medicamente antitrombotice.

Confirmare

O parte din materialele cuprinse în acest capitol au fost contribuite anterior de profesorul Lionel Opie în cea de-a doua ediţie a acestui manual. Editorul şi autorii acestui capitol doresc să recunoască contribuţiile esenţiale continue ale profesorului Opie la înţelegerea noastră a farmacoterapiei cardiovasculare.

Referinţe

Harrison R: Nitraţi şi nitriţi organici. În Wang PG, Cai TB, Taniguchi N (eds): Donatori de oxid nitric. Weinheim, Germania, WILEY-VCH Verlag GmbH KgaA, 2005,

pp 33-54.

Schulz E, Tsilimingas N, Rinze R şi colab: Analiza funcţională şi biochimică a (dis)funcţiei endoteliale şi a semnalizării NO/cGMP în vasele de sânge umane cu şi fără pretratament cu nitroglicerină. Tiraj 2002;105:1170-5.

Anderson TJ, Meredith IT, Ganz P, et al: Oxid nitric şi nitrovazodilatatoare: Asemănări, diferenţe şi interacţiuni potenţiale. J Am Coll Cardiol 1994;24:555-66.

Abrams J: Acţiuni benefice ale nitraţilor în bolile cardiovasculare. Am J Cardiol 1996;77:31C-7C.

Feelisch M, Loscalzo J: Donori de oxid nitric în bolile cardiovasculare. În Wang P, Cai T, Taniguchi N (eds): Donatori de oxid nitric. Weinheim, Germania, WILEY-VCH Verlag HmbH KgaA, 2005, pp 285-98.

Mann T, Cohn PF, Holman LB şi colab.: Efectul nitroprusiatului asupra fluxului sanguin miocardic regional în boala arterei coronariene: rezultate la 25 de pacienţi şi comparaţie cu nitroglicerina. Circulation 1978;57:732-8.

Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al: factorul de relaxare derivat din endoteliu produs şi eliberat din arteră şi venă este oxidul nitric. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:9265-9.

Fung HL, Chung SJ, Bauer JA şi colab.: Mecanismul biochimic al acţiunii nitraţilor organici. Am J Cardiol 1992;70:4B-10B.

Chen Z, Foster MW, Zhang J şi colab.: Un rol esenţial pentru aldehida dehidrogenază mitocondrială în bioactivarea nitroglicerinei. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:12159-64.

Torfgard KE, Ahlner J: Mecanisme de acţiune ale nitraţilor. Cardiovasc Drugs Ther 1994;8:701-17.

Fung HL, Bauer JA: Mecanisme de toleranţă la nitraţi. Cardiovasc Drugs Ther 1994;8:489-99.

Chen Z, Zhang J, Stamler JS: Identificarea mecanismului enzimatic al bioactivării nitroglicerinei. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:8306-11.

Sydow K, Daiber A, Oelze M şi colab.: Rolul central al aldehidei dehidrogenazei mitocondriale şi al speciilor reactive de oxigen în toleranţa şi toleranţa încrucişată la nitroglicerină. J Clin Invest 2004; 113:482-9.

Parker JD: Toleranţa la nitraţi, stresul oxidativ şi funcţia mitocondrială: un alt capitol îngrijorător despre efectele nitraţilor organici. J Clin Invest 2004;113:352-4.

Horowitz JD: Amelioration of nitrate tolerance: Potrivirea strategiilor cu mecanismele. J Am Coll Cardiol 2003;41:2001-3.

Bauer JA, Fung HL: Metabolismul arterial versus venos al nitroglicerinei la oxid nitric: O posibilă explicaţie a venoselectivităţii nitraţilor organici. J Cardiovasc Pharmacol 1996;28:371-4.

Tadjkarimi S, O'Neil GS, Luu TN şi colab.: Comparaţie între GMP ciclic în artera mamară internă umană şi vena safenă: Implicaţii pentru permeabilitatea grefei de bypass coronarian. Cardiovasc Res 1992;26:297-300.

Chirkov YY, Naujalis JI, Barber S şi colab.: Inversarea agregării trombocitelor umane prin concentraţii scăzute de nitroglicerină in vitro la subiecţii normali. Am J Cardiol 1992;70:802-6.

Loscalzo J. Efectele antiplachetare şi antitrombotice ale nitraţilor organici. Am J Cardiol 1992;70:18B-22B.

Balligand JL, Kelly RA, Marsden PA, et al:. Controlul funcţiei celulelor musculare cardiace printr-un sistem de semnalizare endogen de oxid nitric. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:347-51.

Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al: Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor. N Engl J Med 1986;314:1547-52.

Leier CB, Magorien RD, Desch CE şi colab.: Hidralazină şi izosorbid dinitrat: Efecte hemodinamice centrale şi regionale comparative atunci când sunt administrate singure sau în combinaţie. Circulaţie 1981;63:102-9.

Gogia H, Mehra A, Parikh S şi colab.: Prevenirea toleranţei la efectele hemodinamice ale nitraţilor cu utilizarea concomitentă a hidralazinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 1995;26:1575-80.

Elkayam U, Canetti M, Wani DR şi colab: Prevenirea toleranţei la nitraţi indusă de hidralazină: dovezi experimentale şi clinice şi mecanism potenţial. Am J Cardiol 1998;81: 44A-48A.

Cotter G, Metzkor E, Kaluski E şi colab.: Studiu randomizat de dinitrat de izosorbid în doză mare plus furosemid în doză mică faţă de furosemid în doză mare plus dinitrat de izosorbid în doză mică în edem pulmonar sever. Lancet 1998;351:389-93.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab: Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049-57.

Bitar F, Akhter MW, Khan S şi colab.: Sondaj privind utilizarea nitraţilor organici pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice în Statele Unite. Am J Cardiol 2004;94:1465-8.

Husain M, Adrie C, Ichinose F, et al: Exhaled nitric oxide as a marker for organic nitrate tolerance. Tiraj 1994;89: 2498-502.

Abrams J, Elkayam U, Thadani U, et al: Tolerance: An historical overview. Am J Cardiol 1998;81:3A-14A.

Boesgaard S, Iversen HK, Wroblewski H şi colab.: Profilul vasodilatator periferic modificat al nitroglicerinei în timpul perfuziei pe termen lung de N-acetilcisteină. J Am Coll Cardiol 1994;23:163-9.

Gori T, Parker JD: Puzzle-ul toleranţei la nitraţi: bucăţi mai mici decât credeam? Tiraj 2002;106:2404-8.

Gori T, Parker JD: Toleranţa la nitraţi: O ipoteză unificatoare. Tiraj 2002;106:2510-3.

Dupuis J, Lalonde G, Lemieux R, Rouleau JL: Toleranţa la nitroglicerină intravenoasă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: Rolul volumului intravascular crescut, activarea neuroumorală şi lipsa de prevenire cu N-acetilcisteină. J Am Coll Cardiol 1990;16:923-31.

Heitzer T, Just H, Brockhoff C, et al: Tratamentul pe termen lung cu nitroglicerină este asociat cu suprasensibilitate la vasoconstrictori la bărbaţii cu boală coronariană stabilă: Prevenirea prin tratament concomitent cu captopril. J Am Coll Cardiol 1998;31:83-8.

Thadani U: Prevenirea toleranţei la nitraţi cu blocant al receptorului angiotensinei II de tip 1 la pacienţii cu angină pectorală stabilă: încă o strategie eşuată de a preveni toleranţa. Cardiovasc Drugs Ther 2004;18:339-42.

Hirai N, Kawano H, Yasue H şi colab.: Atenuarea toleranţei la nitraţi şi a stresului oxidativ de către un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienţii cu angină spastică coronariană. Circulation 2003;108:1446-50.

Munzel T, Sayegh H, Freeman BA şi colab: Dovezi pentru producţia îmbunătăţită de anioni superoxid vascular în toleranţa la nitraţi:

Un mecanism nou care stă la baza toleranţei şi a toleranţei încrucişate. J Clin Invest 1995;95:187-94.

Munzel T, Kurz S, Heitzer T, Harrison DG: Noi perspective asupra mecanismelor care stau la baza toleranţei la nitraţi. Am J Cardiol 1996; 77:24C-30C.

Bassenge E, Fink N, Skatchkov M, Fink B: Suplimentul alimentar cu vitamina C previne toleranţa la nitraţi. J Clin Invest 1998; 102:67-71.

Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, Sugishita Y: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al ascorbatului asupra efectului preventiv al toleranței la nitrați la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation 1998;97:886-91.

McVeigh GE, Hamilton P, Wilson M și colab.: Eliberarea trombocitelor de oxid nitric și superoxid în timpul dezvoltării toleranței la nitrați: Efectul ascorbatului suplimentar. Tiraj 2002; 106:208-13.

Gori T, Burstein JM, Ahmed S și colab.: Acidul folic previne disfuncția indusă de nitroglicerină a oxidului nitric sintetazei și toleranța la nitrați: un studiu uman in vivo. Tiraj 2001; 104:1119-23.

Fung HL: Mecanismul biochimic al acțiunii și toleranței nitroglicerinei: este rezolvat acest vechi mister? Annu Rev Pharmacol Toxicol 2004;44:67-85.

Zanzinger J, Czachurski J, Seller H: Modularea afectată a excitabilității simpatice de către oxid nitric după administrarea pe termen lung a nitraților organici la porci. Tiraj 1998; 97:2352-8.

Gori T, Floras JS, Parker JD: Efectele tratamentului cu nitroglicerină asupra sensibilității baroreflexului și variabilității pe termen scurt a ritmului cardiac la om. J Am Coll Cardiol 2002;40:2000-5.

Bellisarii FI, Gallina S, Zimarino M, De Caterina R: Mechanisms of nitrate tolerance: Potential roles of folate. Eur J Clin Invest 2003;33:933-40.

Abou-Mohamed G, Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Caldwell RW: Rolul L-argininei în acțiunile vasculare și dezvoltarea toleranței la nitroglicerină. Br J Pharmacol 2000;130:211-8.

Parker JO, Parker JD, Caldwell RW și colab.: Efectul L-argininei suplimentare asupra dezvoltării toleranței în timpul terapiei transdermice continue cu nitroglicerină. J Am Coll Cardiol 2002;39:1199-203.

Gori T, Saunders L, Ahmed S, Parker JD: Efectul acidului folic asupra toleranței la nitrați la voluntari sănătoși: diferențe între circulația arterială și venoasă. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41:185-90.

Munzel T, Kurz S, Rajagopalan S și colab.: Hidralazina previne toleranța la nitroglicerină prin inhibarea activării NADH oxidazei legate de membrană: o nouă acțiune pentru un medicament vechi. J Clin Invest 1996;98:1465-70.

Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN: Diferențele rasiale ca răspuns la terapia pentru insuficiență cardiacă: Analiza studiilor vasodilatatoare-insuficiență cardiacă. Grupul de studiu privind vasodilatatorul-insuficiență cardiacă. J Card Fail 1999;5:178-87.

Loehr LR, Espeland MA, Sutton-Tyrrell K, și colab: Diferențele rasiale în funcția endotelială la femeile în postmenopauză. Am Heart J 2004;148:606-11.

Caramori PR, Adelman AG, Azevedo ER, et al: Terapia cu nitroglicerină creşte vasoconstricţia coronariană ca răspuns la acetilcolină. J Am Coll Cardiol 1998;32:1969-74.

DeMots H, Glasser SP: Terapia cu nitroglicerină transdermică intermitentă în tratamentul anginei cronice stabile. J Am Coll Cardiol 1989;13:786-95.

Kanamasu K, Takenika T, Hayashi T şi colab.: Incidenta crescută a evenimentelor cardiace la pacienţii post-infarct miocardic trataţi cu izosorbid dinitrat oral pe termen lung. Tiraj 1998; 98:I637.

Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW şi colab: Utilizarea pe termen lung a nitraţilor poate fi dăunătoare în boala cardiacă ischemică: Un studiu care utilizează bazele de date din două studii la scară largă postinfarct. Grupul de cercetare multicentric în ischemie miocardică. Am Heart J 1999;138:577-85.

Abrams J: Nitraţi. Clinici Cardiol: Anual de terapie medicamentoasă. 1997;1:25-40.

Abrams J: Practică clinică: angină cronică stabilă. N Engl J Med 2005;352:2524-33.

Thadani U, Lipicky RJ: Nitraţi orali cu acţiune scurtă şi lungă pentru angina pectorală stabilă. Cardiovasc Drugs Ther 1994;8:611-23.

Mehra A, Shotan A, Ostrzega E, et al: Creşterea dozei de nitrat depăşeşte atenuarea timpurie a efectului hemodinamic cauzată de toleranţa la nitraţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J 1995;130:798-805.

Elkayam U, Mehra A, Shotan A, Ostrzega E: Rezistenţa şi toleranţa la nitraţi: Limitări potenţiale în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Am J Cardiol 1992;70:98B-104B.

Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT şi colab.: Cursul de timp al interacţiunii dintre tadalafil şi nitraţi. J Am Coll Cardiol 2003;42:1855-60.

Murphy J, Lavie CJ, Bresnahan D: Vasodilatatoare arteriolare şi venoase. În Messerli FH (ed.): Cardiovascular Drug Therapy. Philadelphia, WB Saunders, 1990.

Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN: Blocanţi ai canalelor de calciu: o actualizare. Am J Med 2004;116:35-43.

Abernethy DR, Schwartz JB: Medicamente antagoniste de calciu. N Engl J Med 1999;341:1447-57.

Doggrell SA: S-a rezolvat controversa privind utilizarea blocantelor canalelor de calciu în boala coronariană? Expert Opin Pharmacother 2005;6:831-4.

Godfraind T, Salomone S, Dessy C şi colab: Scala de selectivitate a antagoniştilor de calciu în sistemul cardiovascular uman, bazată pe studii in vitro. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20:S34-41.

Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T şi colab.: Meta-analiză a studiilor care compară beta-blocante, antagonişti de calciu şi nitraţi pentru angina pectorală stabilă. JAMA 1999;281:1927-36.

Proba Daneză de Infarct cu Verapamil II—DAVIT II. Efectul verapamilului asupra mortalităţii şi evenimentelor majore după infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 1990;66:779-85.

Grupul de cercetare multicentric cu Diltiazem Postinfarct. Efectul diltiazemului asupra mortalităţii şi reinfarctului după infarct miocardic. N Engl J Med 1988;319:385-92.

Cohn JN, Ziesche S, Smith R şi colab.: Efectul antagonistului de calciu felodipină ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu enalapril: V-HeFT III. Grupul de studiu Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT). Circulation 1997;96:856-63.

Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al: Efectul amlodipinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grupul de studiu prospectiv randomizat pentru evaluarea supravieţuirii amlodipinei. N Engl J Med 1996;335:1107-14.

Van Zwieten PA: Amlodipina: O prezentare generală a proprietăţilor sale farmacodinamice şi farmacocinetice. Clin Cardiol 1994; 17:(III)3-(III)6.

Messerli FH: Studiu caz-control, meta-analiză şi bouillabaisse: Punerea în context a speriei antagonistelor de calciu. Ann Intern Med 1995;123:888-9.

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al: Rezultate la pacienţii hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat trataţi cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE. Lancet 2004;363:2022-31.

Frishman WH: Carvedilol. N Engl J Med 1998;339:1759-65.

Ellison KE, Gandhi G: Optimizarea utilizării antagoniştilor receptorilor beta-adrenergici în boala coronariană. Drugs 2005;65: 787-97.

Sutherland EW, Robinson GA, Butcher RW: Unele aspecte ale rolului biologic al adenozinei 3'5'-monofosfat (AMP ciclic). Circulation 1968;37:279-306.

Motulsky HJ, Insel PA: Receptorii adrenergici la om: identificare directă, reglare fiziologică şi modificări clinice. N Engl J Med. 1982;307:18-29.

Benovic JL, Bouvier M, Caron MG, Lefkowitz RJ: Reglarea receptorilor beta-adrenergici cuplati cu adenil ciclază. Annu Rev Cell Biol 1988;4:405-28.

Watanabe AM: Progrese recente în cunoştinţele despre receptorii beta-adrenergici: Aplicaţie la cardiologie clinică. J Am Coll Cardiol 1983;1:82-9.

Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ: Catecolamine, receptori cardiaci beta-adrenergici şi insuficienţă cardiacă. Tiraj 2000; 101:1634-37.

Glaubiger G, Lefkowitz RJ: Număr crescut de receptori beta-adrenergici după tratamentul cronic cu propranolol. Biochem Biophys Res Commun 1977;78:720-5.

Frishman WH: Retragerea blocantelor beta-adrenergice. Am J Cardiol 1987;59:26F-32F.

Dishy V, Sofowora GG, Xie HG şi colab.: Efectul polimorfismelor comune ale receptorului beta2-adrenergic asupra desensibilizării vasculare mediate de agonist. N Engl J Med 2001;345: 1030-5.

Ahlquist RP: Studiul receptorilor adrenotropi. Am J Physiol 1948;153:486.

Sonnenblick EH, Ross J, Jr., Braunwald E: Consumul de oxigen al inimii: concepte mai noi ale determinării sale multifactoriale. Am J Cardiol 1968;22:328-36.

Sonnenblick EH, Skelton CL: Energetică miocardică: principii de bază şi implicaţii clinice. N Engl J Med 1971;285: 668-75.

Steg P: Angina pectorală stabilă: Fiziopatologie, diagnostic şi tratament. Am J Cardiovasc Drugs 2003;3:1-10.

Black JW, Stephenson JS: Farmacologia unui nou compus de blocare a receptorilor beta adrenergici (Nethalide). Lancet 1962;2: 311-314.

Frishman WH: Medicamente blocante alfa şi beta-adrenergice. În Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA (eds): Cardiovascular Pharmacotherapeutics, a 2-a ed. New York, McGraw-Hill, 2003, pp. 67-97.

Frishman WH: Acţiuni multifactoriale ale medicamentelor blocante beta-adrenergice în boala cardiacă ischemică: concepte actuale. Circulation 1983;67:I11-18.

Frishman WH, Gabor R, Pepine C, Cavusoglu E. Reducerea ritmului cardiac în tratamentul anginei pectorale stabile cronice: Experienţe cu un inhibitor al nodului sinusal. Am Heart J 1996; 131:204-10.

Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, şi colab.: Selecţia tratamentului medical în angina pectorală stabilă: Rezultatele studiului Internaţional Multicentric Angina Exercise (IMAGE).

J Am Coll Cardiol 1995;25:1516-21.

Brouwer J, Viersma JW, van Veldhuisen DJ, şi colab.: Utilitatea variabilităţii ritmului cardiac în prezicerea eficacităţii medicamentului (metoprolol vs. diltiazem) la pacienţii cu angină pectorală stabilă. Am J Cardiol 1995;76:759-63.

Frishman WH, Pepine CJ, Weiss RJ, Baiker WM: Adăugarea de zatebradină, un inhibitor direct al nodului sinusal, nu oferă un beneficiu mai mare de toleranţă la efort la pacienţii cu

angină pectorală care iau nifedipină cu eliberare prelungită: Rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele. Grupul de studiu Zatebradine. J Am Coll Cardiol 1995;26:305-12.

Barbato E, Piscione F, Bartunek J şi colab: Rolul receptorilor beta2 adrenergici în arterele coronare aterosclerotice umane. Tiraj 2005;111:288-94.

Parratt JR, Grayson J: Reactivitate vasculară miocardică după blocarea beta-adrenergică. Lancet 1966;1:338-40.

Becker LC, Fortuin NJ, Pitt B: Efectul ischemiei şi medicamentelor antianginoase asupra distribuţiei microsferelor radioactive în ventriculul stâng canin. Circ Res 1971;28:263-9.

Wolfson S, Gorlin R: Farmacologia cardiovasculară a propranololului la om. Tiraj 1969;40:501-11.

Bjorntorp P: Tratamentul anginei pectorale cu blocarea receptorilor beta, mod de acţiune. Acta Med Scand 1968;184:259-62.

Frishman WH, Smithen C, Befler B şi colab: Evaluarea neinvazivă a răspunsului clinic la terapia cu propranolol oral. Am J Cardiol 1975;35:635-44.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină cronică stabilă - articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică (Comitete on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003;41:159-68.

Snow V, Barry P, Fihn SD şi colab.: Evaluarea pacienţilor de îngrijire primară cu angină cronică stabilă: Orientări de la Colegiul American al Medicilor. Ann Intern Med 2004;141:57-64.

Packer M: Terapie medicamentoasă. Blocarea combinată beta-adrenergică şi intrarea calciului în angina pectorală. N Engl J Med 1989;320:709-18.

Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, şi colab.: Caracteristicile fluxului Doppler funcţional, angiografic şi intracoronar la pacienţii simptomatici cu punte miocardică: Efectul medicamentelor beta-blocante intravenoase pe termen scurt. J Am Coll Cardiol 1996;27:1637-45.

Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH: Beta-blocantele sunt asociate cu concentraţii mai mici de proteină C reactivă la pacienţii cu boală coronariană. Am J Med 2002;112:269-74.

Frishman WH, Sica DA: Blocante ale canalelor de calciu. În Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA (eds): Cardiovascular Pharmacotherapeutics, a 2-a ed. New York, McGraw-Hill, 2003, pp. 105-30.

Weiner DA, Klein MD: Antagonişti de calciu pentru tratamentul anginei pectorale. În Weiner DA, Frishman WH (eds): Therapy of Angina Pectoris. New York, Marcel Dekker; 1986, p. 145-204.

Frishman WH, Charlap S, Farnham DJ şi colab: Terapia combinată cu propranolol şi bepridil în angina pectorală stabilă. Am J Cardiol 1985;55:43C-49C.

de Vries RJ, Dunselman PH, van Veldhuisen DJ, et al: Comparaţie între felodipină şi mononitrat de izosorbid ca adjuvant la beta-blocadă la pacienţii cu vârsta > 65 de ani cu angină pectorală. Am J Cardiol 1994;74:1201-6.

llla. Chaitman BR: Ranolazina pentru tratamentul anginei pectorale cronice şi utilizarea potenţială în alte afecţiuni cardiovasculare. Tiraj 2006;113:2462-72.

lllb. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO şi colab.: Efectele ranolazinei cu atenolol, amlodipină sau diltiazem asupra toleranţei la efort şi frecvenţei anginei la pacienţii cu angină cronică severă: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;291:309-16.

Antz M, Cappato R, Kuck KH: Metoprolol versus sotalol în tratamentul tahicardiei ventriculare susţinute.

J Cardiovasc Pharmacol 1995;26:627-35.

Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F şi colab.: Identificarea ghidată de Holter a contracţiilor ventriculare premature susceptibile de suprimare de către beta-blocante. Am Heart J 1996;131:508-15.

Tisdale JE, Sun H, Zhao H şi colab.: Efectul antifibrilator al esmololului singur şi în combinaţie cu lidocaină.

J Cardiovasc Pharmacol 1996;27:376-82.

Cavusoglu E, Frishman WH: Sotalol: Un nou blocant beta-adrenergic pentru aritmiile ventriculare. Prog Cardiovasc Dis 1995;37:423-40.

Frishman WH, Cavusoglu E: Blocante Ş-adrenergice şi rolul lor în terapia aritmiilor. În Podrid PJ, Kowey PR (eds): Cardiac Aritmii: Mecanisme, Diagnostic şi Management. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp. 421-33.

Ryden L, Ariniego R, Arnman K şi colab.: Un studiu dublu-orb al metoprololului în infarctul miocardic acut: Efecte asupra tahiaritmiilor ventriculare. N Engl J Med 1983;308:614-8.

Szabo BM, Crijns HJ, Wiesfeld AC şi colab.: Predictori ai mortalităţii la pacienţii cu tahicardie ventriculară susţinută sau fibrilaţie ventriculară şi funcţia ventriculară stângă deprimată: importanţa beta-blocantei. Am Heart J 1995;130:281-6.

Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH şi colab.: Terapia beta-blocante în Trialul de suprimare a aritmiei cardiace. Anchetatorii CAST. Am J Cardiol 1994;74:674-80.

Steinbeck G, Andresen D, Bach P şi colab: O comparaţie a terapiei medicamentoase antiaritmice ghidate electrofiziologic cu terapia beta-blocante la pacienţii cu tahiaritmii ventriculare simptomatice, susţinute. N Engl J Med 1992;327:987-92.

Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J şi colab.: Suprimarea tahiaritmiilor ventriculare susţinute: o comparaţie a D,L-sotalol fără tratament medicamentos antiaritmic. J Am Coll Cardiol 1999;33:46-52.

Ellison KE, Hafley GE, Hickey K şi colab.: Efectul terapiei betablocante asupra rezultatului în Trialul Multicentric UnSustained Tahicardie (MUSTT). Tiraj 2002;106:2694-9.

Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al: Amiodarone interactions with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) şi CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarct Trial) baze de date. Anchetatorii EMIAT şi CAMIAT. Circulation 1999;99:2268-75.

Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH şi colab.: Prevenirea şocurilor cu defibrilator implantabil prin tratament cu sotalol. D,L-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrilator Study Group. N Engl J Med 1999;340:1855-62.

Frishman WH, Sica DA: Ş-Blocante adrenergice. În Izzo JL, Jr., Black HR (eds): Hypertension Primer. Dallas, Asociaţia Americană a Inimii, 2003, pp. 417-21.

Frishman WH. Ş-Blocante adrenergice. În Oparil S, Weber M (eds): Hypertension: A Companion to Brenner & Rector's The Kidney, a 2-a ed. Philadelphia, Elsevier/WB Saunders, 2005, pp. 653-59.

Turnbull F: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Lancet 2003;362:1527-35.

Majewski H, Rand MJ, Tung LH: Activarea beta-adrenoceptorilor prejoncţionali în atrii de şobolan prin adrenalină aplicată exogen sau eliberată ca co-transmiţător. Br J Pharmacol 1981;73:669-79.

van den Meiracker AH, Man in 't Veld AJ, van Eck Hjet al: adaptări hemodinamice şi hormonale la blocarea receptorilor beta-adrenergici: un studiu de 24 de ore al acebutolol, atenolol, pindolol şi propranolol la pacienţii hipertensivi. Circulation 1988;78: 957-68.

Frishman WH: Clinical Pharmacology of the Ş-Adrenoceptor Blocking Drugs, Ed. a II-a. Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1984.

Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Efectul beta-blocadei asupra mortalităţii în rândul pacienţilor cu risc ridicat şi cu risc scăzut după infarct miocardic. N Engl J Med 1998;339:489-97.

Chen J, Marciniak TA, Radford MJ şi colab.: Terapia beta-blocante pentru prevenirea secundară a infarctului miocardic la pacienţii diabetici vârstnici. Rezultatele Proiectului Naţional Cooperativ Cardiovascular. J Am Coll Cardiol 1999;34:1388-94.

Furberg CD, Hawkins CM, Lichstein E: Efectul propranololului la pacienţii postinfarct cu complicaţii mecanice sau electrice. Circulation 1984;69:761-5.

Frishman WH: Rolul blocajului Ş-adrenergic. În Fuster V, Topol EJ, Nabel EG (eds): Atherothrombosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 239-47.

Frishman WH: Prevenirea secundară a infarctului miocardic: Rolul blocantelor Ş-adrenergice, blocantelor canalelor de calciu, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi aspirinei. În Willich SN, Muller JE (eds): Triggering of Acute Coronary Syndromes. Ţările de Jos: Kluwer, 1996, p. 367.

Frishman WH, Skolnick AE: Prevenirea secundară post-infarct: rolul blocanţilor beta-adrenergici, blocantelor canalelor de calciu şi aspirinei. În Gersh B, Rahimtoola S (eds): Acute Myocardial Infarct, a 2-a ed. New York, Chapman & Hall, 1996, 766-796.

Frishman WH, Lazar EJ: Reducerea mortalităţii, a morţii subite şi a reinfarctului non-fatal cu blocante beta-adrenergice la supravieţuitorii infarctului miocardic acut: O nouă ipoteză privind acţiunea cardioprotectoare a blocajului beta-adrenergic. Am J Cardiol 1990;66:66G-70G.

Frishman WH, Furberg CD, Friedewald WT: Blocarea beta-adrenergică pentru supravieţuitorii infarctului miocardic acut. N Engl J Med 1984;310:830-7.

Grupul internaţional de studii de colaborare: Reducerea dimensiunii infarctului cu utilizarea timpurie a timololului în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1984;310:9-15.

Hjalmarson Â, Elmfeldt D, Herlitz J, şi colab.: Efectul asupra mortalităţii metoprololului în infarctul miocardic acut: un studiu randomizat dublu-orb. Lancet 1981;2:823-7.

Grupul de colaborare ISIS-I. Studiu randomizat de atenolol intravenos printre 16.027 de cazuri de suspiciune de infarct miocardic acut: ISIS-1. Primul studiu internaţional al grupului de colaborare pentru supravieţuirea infarctului. Lancet 1986;2:57-66.

MIAMI Trial Research Group: Metoprolol în infarctul miocardic acut (MIAMI). Un studiu internaţional randomizat controlat cu placebo. Eur Heart J 1985;6:199-226.

Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW şi colab.: Terapia beta-blocante îmbunătăţeşte rezultatele clinice ale infarctului miocardic acut după angioplastia primară de succes? J Am Coll Cardiol 2004;43:1773-9.

Lanfear DE, Jones PG, Marsh S şi colab.: genotipul receptorului beta2-adrenergic şi supravieţuirea în rândul pacienţilor care primesc terapie cu betablocante după un sindrom coronarian acut. JAMA. 2005;294:1526-33.

Dargie HJ: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 2001;357:1385-90.

Pfisterer M, Cox JL, Granger CB şi colab: Utilizarea atenololului şi rezultatele clinice după tromboliza pentru infarctul miocardic acut: experienţa GUSTO-I. Utilizarea globală a streptokinazei şi a TPA (alteplazei) pentru arterele coronare ocluse. J Am Coll Cardiol 1998;32:634-40.

Ayanian JZ, Hauptman PJ, Guadagnoli E şi colab.: Cunoştinţele şi practicile medicilor generalişti şi specialişti în ceea ce priveşte terapia medicamentoasă pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1994;331:1136-42.

Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D şi colab.: Rezultate adverse ale subutilizarii beta-blocantelor la supravieţuitorii vârstnici ai infarctului miocardic acut. JAMA 1997;277:115-21.

Kennedy HL, Rosenson RS: Utilizarea de către medic a terapiei de blocare beta-adrenergică: O perspectivă în schimbare. J Am Coll Cardiol 1995;26:547-52.

Sial SH, Malone M, Freeman JL şi colab.: Utilizarea beta-blocantelor în tratamentul pacienţilor din spitalele comunitare externaţi după infarct miocardic. J Gen Intern Med 1994;9:599-605.

Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y şi colab.: Terapia precoce cu beta-blocante pentru infarctul miocardic acut la pacienţii vârstnici. Ann Intern Med 1999;131:648-54.

Radford MJ, Krumholz HM: Beta-blocante după infarct miocardic - pentru puţini sau mulţi pacienţi? N Engl J Med 1998;339:551-3.

Sarasin FP, Maschiangelo ML, Schaller MD, et al: Implementarea cu succes a liniilor directoare pentru încurajarea utilizării beta-blocantelor la pacienţii după infarct miocardic acut. Am J Med 1999;106:499-505.

Barron HV, Viskin S: Înlăturarea miturilor referitoare la utilizarea beta-blocantelor la pacienţii după infarct miocardic acut. Prev Cardiol 1998;3:13-15.

Soumerai SB, McLaughlin TJ, Gurwitz JH şi colab.: Efectul liderilor de opinie medicală locală asupra calităţii îngrijirii pentru infarctul miocardic acut: un studiu controlat randomizat. JAMA 1998;279:1358-63.

Frishman WH, Teicher M: Terapia medicamentoasă antianginoasă pentru ischemia miocardică silenţioasă. Med Clin North Am 1988;72:185-196.

Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N şi colab.: Subseturi de ischemie miocardică ambulatorie bazată pe activitatea ritmului cardiac: distribuţie circadiană şi răspuns la medicaţia anti-ischemică. Grupul de studiu privind angina şi ischemia tăcută (ASIS). Circulation 1993;88:92-100.

Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC şi colab.: Studiu pilot de ischemie cardiacă asimptomatică (ACIP): Rezultat la 1 an pentru pacienţii cu ischemie cardiacă asimptomatică randomizaţi la terapie medicală sau revascularizare. Anchetatorii ACIP. J Am Coll Cardiol 1995;26:594-605.

Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC şi colab: Efectele tratamentului asupra rezultatului la pacienţii uşor simptomatici cu ischemie în timpul vieţii de zi cu zi. Studiul Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation 1994;90:762-8.

Von Arnim T: Semnificaţia prognostică a episoadelor ischemice tranzitorii: Răspunsul la tratament arată un prognostic îmbunătăţit. Rezultatele studiului de urmărire a sarcinii ischemice totale cu bisoprolol (TIBBs). J Am Coll Cardiol 1996;28:20-4.

Frishman WH, Glasser S, Stone P şi colab.: Comparaţie a verapamilului cu debut controlat, cu eliberare prelungită cu amlodipină şi amlodipină plus atenolol privind performanţa la efort şi ischemia ambulatorie la pacienţii cu angină pectorală stabilă cronică. Am J Cardiol 1999;83:507-14.

Cohen LS, Braunwald E: Ameliorarea anginei pectorale în stenoza subaortică hipertrofică idiopatică cu blocaj beta-adrenergic. Circulation 1967;35:847-51.

Swan DA, Bell B, Oakley CM, Goodwin J: Analiza cursului simptomatic şi prognosticul şi tratamentul cardiomiopatiei obstructive hipertrofice. Br Heart J 1971;33:671-85.

Frishman WH: Blocante beta-adrenergice. Med Clin North Am 1988;72:37-81.

Hubner PJ, Ziady GM, Lane GK şi colab.: Trial dublu-orb al propranololului şi practololului în cardiomiopatia hipertrofică. Br Heart J 1973;35:1116-23.

Epstein SE: Hipertrofie septală asimetrică. Ann Intern Med 1974;81:650-80.

Engelhardt S, Bohm M, Erdmann E, Lohse MJ: Analiza nivelurilor de ARNm a receptorului beta-adrenergic la specimenele de biopsie ventriculară umană prin reacţii cantitative în lanţ de polimerază: Reducerea progresivă a ARNm a receptorului beta 1-adrenergic în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol 1996;27:146-54.

De Mello WC: Reglarea afectată a comunicării celulare prin activarea receptorilor beta-adrenergici în inima în deficienţă. Hypertension 1996;27:265-8.

Wu JR, Chang HR, Huang TY şi colab.: Reducerea densităţii receptorilor beta-adrenergici limfocite la sugari şi copii cu insuficienţă cardiacă secundară bolii cardiace congenitale. Am J Cardiol 1996;77:170-4.

Sackner-Bernstein JD, Mancini DM: Raţiune pentru tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică cu blocaj adrenergic. JAMA 1995;274:1462-7.

Francis GS, Goldsmith SR, Cohn JN: Relaţia dintre capacitatea de efort şi performanţa ventriculului stâng de repaus şi nivelurile plasmatice bazale de norepinefrină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Heart J 1982;104:725-31.

Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al: Nivelurile endogene de catecolamine în insuficienţa cardiacă cronică: Relaţie cu severitatea anomaliilor hemodinamice. Am J Med 1985;78:455-60.

Cohn JN, Levine TB, Olivari MT şi colab.: Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med 1984;311:819-23.

Daly PA, Sole MJ: Catecolaminele miocardice şi patofiziologia insuficienţei cardiace. Circulation 1990;82:I35-43.

Henderson EB, Kahn JK, Corbett JR şi colab.: Eliminarea şi distribuţia miocardică anormală a metaiodobenzilguanidinei I-123 pot reflecta tulburări adrenergice miocardice la pacienţii cu cardiomiopatie congestivă. Circulation 1988;78:1192-9.

Pauletto P, Vescove G, Scannapieco G, et al: Cardioprotection by beta blockers: Molecular and structural aspects in experimental hypertension. Drugs Exp Clin Res 1990;3:1055.

Zimmer HG, Kolbeck-Ruhmkorff C, Zierhut W: Hipertrofie cardiacă indusă de stimularea receptorilor alfa şi beta-adrenergici. Cardioscience 1995;6:47-57.

Shizukuda Y, Buttrick PM, Geenen DL, et al: Stimularea Ş-adrenergică cauzează apoptoza cardiocitelor: Influenţa tahicardiei şi a hipertrofiei. Am J Physiol 1998;275:H961-8.

Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R: Rolul sistemului nervos simpatic în geneza aritmiei ventriculare. Tiraj 1990;82:I103-13.

Charlap S, Lichstein E, Frishman WH: Medicamente blocante Ş-adrenergice în tratamentul insuficienţei cardiace congestive. Med Clin North Am 1989;73:373.

Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL: Beta-blocante în insuficienţa cardiacă congestivă: o meta-analiză bayesiană. Ann Intern Med 2001;134:550-60.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienţei cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med 1996;334:1349-55.

Grupul de studiu MERIT-HF: Efectul metoprololului CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: Studiu randomizat de intervenţie cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.

Investigatorii şi Comitetul CIBIS II: Studiul II privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet 1999;353:9-13.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG şi colab.: Comparaţie între carvedilol şi metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu randomizat controlat. Lancet 2003;362:7-13.

Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al: Efectul asupra supravieţuirii şi spitalizării iniţierii tratamentului pentru insuficienţa cardiacă cronică cu bisoprolol urmat de enalapril, în comparaţie cu secvenţa opusă: Rezultatele studiului randomizat asupra insuficienţei cardiace cu bisoprolol (CIBIS) III. Tiraj 2005; 112:2426-35.

Gilbert EM, Sandoval A, Larrabee P, şi colab: Lisinopril scade impulsul adrenergic cardiac şi creşte densitatea receptorilor beta în inima umană în deficienţă. Circulation 1993;88:472-80.

Whyte K, Jones CR, Howie CA şi colab.: Modificări hemodinamice, metabolice şi limfocitare beta 2-adrenoceptoare în urma antagonismului cronic al beta-adrenoceptor. Eur Heart J 1987;32:237-43.

Shimoyama H, Sabbah HN, Rosman Het al: Efectul betablocadei asupra contribuţiei atriului stâng la umplerea ventriculară la câinii cu insuficienţă cardiacă moderată. Am Heart J 1996;131:772-7.

Luchner A, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, şi colab.: Augmentation of the heart natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: Dovezi dintr-un studiu bazat pe populaţie. J Am Coll Cardiol 1998;32:1839-44.

Frishman WH: Medicamente blocante alfa şi beta-adrenergice. În Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA (eds): Cardiovascular Pharmacotherapeutics Manual, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp. 19-57.

Winkle RA, Lopes MG, Goodman DJ şi colab: Propranolol pentru pacienţii cu prolaps de valvă mitrală. Am Heart J 1977;93:422-7.

Mukherjee D, Eagle KA: Disecţia aortică - o actualizare. Curr Probl Cardiol 2005;30:287-325.

Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A: Atenolol versus amlodipină versus izosorbid-5-mononitrat asupra simptomelor anginoase în sindromul X. Am J Cardiol 1999;84:854-6.

Lee TH: Reducerea riscului cardiac în chirurgia noncardiacă. N Engl J Med 1999;341:1838-40.

Fleischer LA, Beckman JA, Brown KA, et al: ACC/AHA 2006 actualizare ghid privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiac: Actualizare concentrată asupra terapiei perioperatorii betablocante. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (comitetul

de redactare pentru a actualiza ghidurile din 2002 privind evaluarea cardiovasculară perioperatorie pentru chirurgia noncardiacă). Tiraj 2006;113:2662-74.

Charlson ME, Isom OW: Practică clinică. Îngrijire după operaţia de bypass coronarian. N Engl J Med 2003;348:1456-63.

Koch-Weser J, Frishman WH: Antagonişti ai receptorilor beta-adrenergici: noi medicamente şi noi indicaţii. N Engl J Med 1981;305:500-6.

Koch-Weser J: Metoprolol. N Engl J Med 1979;301:698-703.

Frishman WH: Atenolol şi timolol: doi noi antagonişti sistemici ai receptorilor betaadrenergici. N Engl J Med 1982;306:1456-62.

Frishman WH: Nadolol: Un nou antagonist al receptorilor beta-adrenergici. N Engl J Med 1981;305:678-82.

Frishman WH: Pindolol: Un nou antagonist al receptorilor beta-adrenergici cu activitate agonistă parţială. N Engl J Med 1983;308:940-4.

Frishman WH, Cheng-Lai A, Nawarskas J: Current Cardiovascular Drugs, a 4-a ed. Philadelphia, Current Medicine, 2005, p. 152.

Sule SS, Frishman W: Nebivolol: Noua actualizare de terapie. Cardiol în Rev 2006;14(6):259-65.

Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL: Mecanisme de reglare a receptorilor membranari: perspective biochimice, fiziologice şi clinice derivate din studiile receptorilor adrenergici. N Engl J Med 1984;310:1570-9.

Frishman WH, Alwarshetty M: Blocante beta-adrenergice în hipertensiunea sistemică: Consideraţii farmacocinetice legate de ghidurile actuale. Clin Pharmacokinet 2002;41:505-16.

Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE: Betablocante cardioselective la pacienţii cu boală reactivă a căilor respiratorii: o metaanaliză. Ann Intern Med. 2002;137:715-25.

Frishman WH: Perspectivă clinică asupra celiprololului: potenţial cardioprotector. Am Heart J. 1991;121:724-9.

Frishman WH, Clark A, Johnson B: Efectele medicamentelor cardiovasculare asupra lipidelor şi lipoproteinelor plasmatice. În Frishman WH, Sonnenblick EH (eds): Cardiovascular Pharmacotherapeutics. New York, McGraw Hill, 1997, p. 1515-59.

Taylor SH, Silke B, Lee PS: Beta-blocare intravenoasă în boala coronariană: este cardioselectivitatea sau activitatea simpatomimetică intrinsecă utilă din punct de vedere hemodinamic? N Engl J Med 1982;306:631-5.

Frishman WH, Halprin S: Farmacologia clinică a noilor medicamente blocante beta-adrenergice. Partea 7. Noi orizonturi în terapia cu blocarea receptorilor betaadrenergici: Labetalol. Am Heart J 1979; 98:660-5.

Frishman WH, Strom JA, Kirschner M, şi colab.: Terapia cu Labetalol la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică şi angină pectorală: Efectele blocării combinate a receptorilor adrenergici alfa şi beta. Am J Cardiol 1981;48:917-28.

Frishman WH: Proprietăţi ale labetalolului, un agent combinat alfa şi beta-blocant, relevant pentru tratamentul ischemiei miocardice. Cardiovasc Drugs Ther 1988;2:343-53.

Yue TL, Lysko PG, Barone FC, şi colab.: Carvedilol, un nou medicament antihipertensiv cu activitate antioxidantă unică: Rol potenţial în protecţia cerebrală. Ann NY Acad Sci 1994;738:230-42.

Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE şi colab: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;292:2227-36.

Opie LH: Drogurile şi inima. Lancet 1980;1:693-8.

Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G: Optimizarea farmacocinetică a terapiei cu agenţi de blocare beta-adrenergici. Clin Pharmacokinet 1991;20:311-8.

Halkin H, Vered I, Saginer A, Rabinowitz B: Administrarea o dată pe zi a capsulelor de propranolol cu eliberare susţinută în tratamentul anginei pectorale. Eur J Clin Pharmacol 1979;16:387-91.

Abrahamsson B, Lucker P, Olofsson B şi colab.: Relaţia dintre concentraţia plasmatică de metoprolol şi beta 1-blocare la subiecţii sănătoşi: un studiu asupra formulărilor convenţionale de metoprolol şi metoprolol CR/ZOK. J Clin Pharmacol 1990;30: S46-54.

Sandberg A, Blomqvist I, Jonsson UE, Lundborg P: Proprietăţi farmacocinetice şi farmacodinamice ale unei noi formulări cu eliberare controlată a metoprololului: o comparaţie cu tabletele convenţionale. Eur J Clin Pharmacol 1988;33:S9-14.

Sica D, Frishman WH, Manowitz N: Farmacocinetica propranololului după dozare unică şi multiplă cu propranolol cu eliberare susţinută sau propranolol CR (innopran XL), o nouă formulare cronoterapeutică. Heart Dis 2003;5:176-81.

Frishman WH: Acebutolol. Cardiovasc Rev Rep 1985;6: 979-983.

Keller S, Frishman WH: Efectele neuropsihiatrice ale terapiei cu medicamente cardiovasculare. Cardiol Rev 2003;11:73-93.

Kostis JB, Rosen RC: Efectele sistemului nervos central ale medicamentelor de blocare beta-adrenergice: Rolul proprietăţilor auxiliare. Circulation 1987;75:204-12.

Ward SA, Walle T, Walle UK şi colab: Metabolismul propionolului este determinat atât de activităţile mefenitoinei, cât şi de debrisoquin hidroxilazei. Clin Pharmacol Ther 1989;45:72-9.

Abernethy DR, Flockhart DA: Baza moleculară a metabolismului medicamentelor cardiovasculare: implicaţii pentru prezicerea interacţiunilor medicamentoase importante din punct de vedere clinic. Tiraj 2000;101:1749-1753.

Panton LB, Guillen GJ, Williams L şi colab: Lipsa efectului antrenamentului cu exerciţii aerobice asupra farmacocineticii propranololului la adulţii tineri şi vârstnici. J Clin Pharmacol 1995;35:885-94.

Frishman W, Silverman R, Strom J şi colab.: Farmacologia clinică a noilor medicamente blocante beta-adrenergice. Partea 4. Efecte adverse: Alegerea unui blocant al receptorilor beta-adrenergici. Am Heart J 1979;98:256-62.

Frishman WH, Opie LH, Sica DA: Interacţiuni cardiovasculare adverse şi complicaţii. În Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds): Hurst's The Heart. a 11-a ed. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 2169-88.

Friedman LM: Cum se compară diferitele beta-blocante în ceea ce priveşte tipul, frecvenţa şi severitatea efectelor lor adverse? Circulation 1983;67:I89-90.

Simpson WT: Natura şi incidenţa efectelor nedorite cu atenolol. Postgrad Med J 1997;53:162-167.

Vandenburg MJ, Conlon C, Ledingham JM: O comparaţie a efectelor propranololului şi oxprenololului asupra fluxului sanguin antebraţului şi temperaturii pielii. Br J Clin Pharmacol 1981;11: 485-90.

Hiatt WR, Stoll S, Nies AS: Efectul beta-blocantelor adrenergice asupra circulaţiei periferice la pacienţii cu boală vasculară periferică. Circulation 1985;72:1226-31.

Thadani U, Whitsett TL: Blocante beta-adrenergice şi claudicaţie intermitentă: timpul pentru reevaluare. Arch Intern Med 1991;151:1705-7.

Ko DT, Hebert PR, Coffey CS şi colab.: Terapie cu beta-blocante şi simptome de depresie, oboseală şi disfuncţie sexuală. JAMA 2002;288:351-7.

Dusing R: Disfuncţie sexuală la pacienţii de sex masculin cu hipertensiune arterială: Influenţa medicamentelor antihipertensive. Drugs 2005;65:773-86.

Wassertheil-Smoller S, Oberman A, Blaufox MD, şi colab.: Studiul Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Rezultate finale în ceea ce priveşte tensiunea arterială, riscul cardiovascular şi calitatea vieţii. Am J Hypertens 1992;5:37-44.

Croog SH, Levine S, Testa MA, et al: Efectele terapiei antihipertensive asupra calităţii vieţii. N Engl J Med 1986;314: 1657-64.

Beto JA, Bansal VK: Calitatea vieţii în tratamentul hipertensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor clinice. Am J Hypertens 1992;5:125-33.

Streufert S, DePadova A, McGlynn T şi colab: Impactul betablocadei asupra funcționării cognitive complexe. Am Heart J 1988; 116:311-5.

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al: Hipertensiunea şi terapia antihipertensivă ca factori de risc pentru diabetul zaharat de tip 2. Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi. N Engl J Med 2000;342:905-12.

Sowers JR, Bakris GL: Terapia antihipertensivă şi riscul de diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med. 2000;342:969-70.

Weir MR, Moser M: Diuretice şi beta-blocante: Există risc pentru dislipidemie? Am Heart J 2000;139:174-83.

Fogari R, Zoppi A, Corradi Let al: Efecte beta-blocante asupra lipidelor plasmatice în timpul tratamentului prelungit al pacienţilor hipertensivi cu hipercolesterolemie. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33:534-9.

Frishman W, Jacob H, Eisenberg E, Ribner H: Farmacologia clinică a noilor medicamente blocante beta-adrenergice. Partea 8. Auto-otrăvire cu agenţi de blocare a receptorilor beta-adrenergici: recunoaştere şi management. Am Heart J 1979;98: 798-811.

Madjlessi-Simon T, Mary-Krause M, Fillette F, et al: Ischemia miocardică tranzitorie persistentă în ciuda blocajului beta-adrenergic prezice un risc mai mare de evenimente cardiace adverse la pacienţii cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 1996;27:1586-91.

Chiladakis JA, Alexopoulos D: Antecedente autonome ale exacerbarii variantei anginei după retragerea beta-blocantei. J Electrocardiol 2005;38:82-4.

Frishman WH, Klein N, Strom J şi colab: Efecte comparative ale retragerii abrupte de propranolol şi verapamil în angina pectorală. Am J Cardiol 1982;50:1191-5.

Eichhorn EJ: Retragerea beta-blocantelor: Cântecul lui Orpheus. Am Heart J 1999;138:387-9.

Morimoto S, Shimizu K, Yamada K, et al: Terapia cu beta-blocante poate fi retrasă de la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată? Am Heart J 1999;138:456-9.

Freedman JE: Reglarea moleculară a trombozei dependente de trombocite. Circulation 2005;112:2725-34.

Antman EM, DeMets D, Loscalzo J: Inhibarea ciclooxigenazei şi riscul cardiovascular. Tiraj 2005;112:759-70.

Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al: Droguri active cu trombocite: relaţiile dintre doză, eficacitate şi efecte secundare. Piept 2001;119:39S-63S.

Cipollone F, Rocca B, Patrono C: Expresia şi inhibiţia ciclooxigenazei-2 în aterotromboză. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:246-55.

Prezentare generală în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare - III: Reducerea trombozei venoase şi a emboliei pulmonare prin profilaxia antiplachetă în rândul pacienţilor chirurgicali şi medicali. Colaborarea trialiştilor antiplachetari. BMJ 1994;308:235-46.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR şi colab: Efectele clopidogrelului în plus faţă de aspirina la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 2001;345:494-502.

Fox KA, Mehta SR, Peters R, şi colab.: Beneficiile şi riscurile combinaţiei de clopidogrel şi aspirină la pacienţii supuşi revascularizării chirurgicale pentru sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: Studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele ischemice recurente (CURE). Tiraj 2004; 110:1202-8.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Efectele pretratamentului cu clopidogrel şi aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutanate:

Studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358:527-33.

Ridker PM, Cook NR, Lee IM şi colab.: Un studiu randomizat al aspirinei cu doze mici în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la femei. N Engl J Med 2005;352:1293-304.

Cook NR, Lee IM, Gaziano JM şi colab.: Aspirina cu doze mici în prevenirea primară a cancerului: Studiul privind sănătatea femeilor:

Un studiu randomizat controlat. JAMA 2005;294:47-55.

Mason PJ, Freedman JE, Jacobs AK: Rezistenţa la aspirină: Concepte curente. Rev Cardiovasc Med 2004;5:156-63.

Patrono C, Coller B, FitzGerald GA, et al: Droguri active cu trombocite: relaţiile dintre doză, eficacitate şi efecte secundare: A şaptea conferinţă ACCP privind terapia antitrombotică şi trombolitică. Piept 2004;126:234S-264S.

Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM şi colab: Doza de aspirină şi rezultatul la şase luni după un sindrom coronarian acut. J Am Coll Cardiol 2004;43:972-8.

Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, şi colab: Aspirina şi alte medicamente cu trombocite: relaţia dintre doză, eficacitate şi efecte secundare. Piept 1995;108:247S-257S.

Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB şi colab.: Analiza riscului de complicaţii hemoragice după diferite doze de aspirină la 192 036 de pacienţi înrolaţi în 31 de studii randomizate controlate. Am J Cardiol 2005;95:1218-22.

Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, et al: Identificarea şi activitatea biologică a metabolitului activ al clopidogrelului. Thromb Haemost 2000;84:891-6.

Savi P, Combalbert J, Gaich C: Activitatea anti-agregare a clopidogrelului se datorează unei activări metabolice de către citocromul hepatic P450-1A. Thromb Haemost 1994;72:313-7.

Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J: Efectele antiplachetare ale ticlopidinei şi clopidogrelului. Ann Intern Med 1998;129:394-405.

Comitetul Director CAPRIE. Un studiu randomizat, orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienţii cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.

Yusuf S, Mehta SR, Zhao F şi colab: Efecte precoce şi târzie ale clopidogrel la pacienţii cu sindroame coronariene acute. Circulation 2003;107:966-72.

Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al: Beneficiul clopidogrelului la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST în diferite grupuri de risc. Tiraj 2002;106: 1622-6.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM şi colab: Adăugarea de clopidogrel la aspirina şi terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 2005;352:1179-89.

Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, Asai F: Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), un nou agent antiplachetar puternic cu activitate de antagonist al receptorului P2Y12 in vivo. Semin Thromb Hemost 2005;31:184-94.

Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al: Comparaţie randomizată a prasugrel (CS-747, LY640315), un nou antagonist de tienopiridină P2Y12, cu clopidogrel în intervenţia coronariană percutanată: Rezultatele utilizării în comun a medicamentelor pentru a bloca trombocitele optim (TIMIJU2O6). Circulation 2005;111:3366-73.

Bates ER, Lau WC, Bleske BE: Probleme de încărcare, pretratament şi variabilitate interindividuală cu dozarea clopidogrelului. Tiraj 2005;111:2557-9.

Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A şi colab.: Influenţa duratei tratamentului cu o doză de 600 mg de clopidogrel înainte de revascularizarea coronariană percutanată. J Am Coll Cardiol 2004;44:2133-6.

Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., et al: ACC/AHA/SCAI 2005 actualizare ghid pentru intervenţia coronariană percutanată: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Coronary Guidelines for Intercutaneous Guidelines). Accesat la: 22/11/2005, http://www.americanheart.org/preser.jhtml?identifier=3035436.

Cattaneo M: Aspirina şi clopidogrel: eficacitate, siguranţă şi problema rezistenţei la medicamente. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1980-7.

Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, et al: Administrarea de clopidogrel înainte de operaţia de bypass coronarian: panaceul cardiologului sau durerea de cap a chirurgului? Eur Heart J 2005;26:576-83.

Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C: Rezistenţa la clopidogrel: o revizuire a dovezilor. J Am Coll Cardiol 2005;45:1157-64.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al: European Stroke Prevention Study. 2. Dipiridamol şi acid acetilsalicilic în prevenirea secundară a AVC. J Neurol Sci 1996; 143:1-13.

Iuliano L, Piccheri C, Coppola I, et al: Fluorescence quenching of dipyridamol associated to peroxil radical scavenging:

O sondă versatilă pentru măsurarea activităţii antioxidante de rupere a lanţului a biomoleculelor. Biochim Biophys Acta 2000;1474:177-82.

Riksen NP, Oyen WJ, Ramakers BP şi colab.: Terapia orală cu dipiridamol limitează afectarea ischemiei-reperfuziei la om. Clin Pharmacol Ther 2005;78:52-9.

Sacco RL, Sivenius J, Diener HC: Eficacitatea aspirinei plus dipiridamol cu eliberare prelungită în prevenirea accidentului vascular cerebral recurent la populaţiile cu risc ridicat. Arch Neurol 2005;62:403-8.

Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG şi colab.: Dipiridamol pentru prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic recurent şi a altor evenimente vasculare: o meta-analiză a datelor individuale ale pacienţilor din studiile controlate randomizate. Stroke 2005;36:162-8.

Cadroy Y, Thalamas C, Sakariassen K, Boneu B: Eficacitatea superioară a clopidogrelului plus acid acetilsalicilic în comparaţie cu dipiridamol cu eliberare prelungită plus acid acetilsalicilic în prevenirea trombogenezei arteriale la voluntari sănătoşi. Thromb Res 2005;116:293-300.

Lenz TL, Hilleman DE: Aggrenox: O combinaţie cu doză fixă de aspirină şi dipiridamol. Ann Pharmacother 2000;34: 1283-90.

Lefkovits J, Plough EF, Topol EJ: Receptorii glicoproteinei IIb/IIIa trombocitelor în medicina cardiovasculară. N Engl J Med 1995;332: 1553-9.

Coller BS, Scudder LE, Beer J şi colab.: Anticorpi monoclonali la glicoproteina trombocitară IIb/IIIa ca agenţi antitrombotici. Ann NY Acad Sci 1991;614:193-213.

Investigaţia EPIC: Utilizarea unui anticorp monoclonal îndreptat împotriva receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa în angioplastia coronariană cu risc ridicat. N Engl J Med 1994;330:956-61.

Braunwald E: Aplicarea ghidurilor actuale pentru gestionarea anginei instabile şi a infarctului miocardic fără supradenivelare de ST. Tiraj 2003;108:III28-37.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST-rezumat executiv. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ghidurile din 1999 pentru managementul pacienţilor cu infarct miocardic acut). J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719.

Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP şi colab.: Implicaţii ale inhibării glicoproteinei IIb/IIIa din amonte şi stentarea arterei coronare în managementul invaziv al anginei instabile/infarctului miocardic fără supradenivelare ST: o comparaţie a trombolizei în infarctul miocardic (TIMI) cu aggratul şi costul tratamentului IIIB cu determinarea costului IIIB al tratamentului şi al triterapiei. Strategie invazivă sau conservatoare (TACTICA) - studiu TIMI 18. Circulation 2004;109:874-80.

Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ şi colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. Lancet 2002;359:189-98.

Simons ML: Efectul abciximabului blocantului receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa asupra evoluţiei la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără revascularizare coronariană precoce:

Studiul randomizat GUSTO IV-ACS. Lancet 2001;357: 1915-24.

Dennis MS, Henzel WJ, Pitti RM şi colab.: Antagonişti ai proteinei glicoproteinei plachetare IIb-IIIa din veninurile de şarpe: dovezi pentru o familie de inhibitori de agregare a trombocitelor. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:2471-5.

O'Neill WW, Serruys P, Knudtson M şi colab.: Tratament pe termen lung cu un antagonist al receptorului glicoproteinelor plachetare după revascularizarea coronariană percutanată. Anchetatorii procesului EXCITE. Evaluarea Xemilofiban oral în controlul evenimentelor trombotice. N Engl J Med 2000;342:1316-24.

Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG şi colab.: Studiu privind inhibarea orală a glicoproteinei IIb/IIIa cu orbofiban la pacienţii cu sindroame coronariene instabile (OPUS-TIMI 16). Circulation 2000;102:149-56.

Curtin R, Fitzgerald DJ: O pornire la rece pentru antagoniştii orali ai glicoproteinei IIb/IIIa. Eur Heart J 2000;21:1992-4.

Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, Topol EJ: Creşterea mortalităţii cu antagonişti orali ai glicoproteinei IIb/IIIa plachetare: O meta-analiză a studiilor randomizate multicentrice de fază III. Tiraj 2001;103:201-6.

Peter K, Schwarz M, Nordt T, Bode C: Proprietăţi de activare intrinseci ale blocanţilor GP IIb/IIIa. Thromb Res 2001;103 Suppl 1:S21-7.

Cox D, Smith R, Quinn M şi colab: Dovezi ale activării trombocitelor în timpul tratamentului cu un antagonist GPIIb/IIIa la pacienţii care se prezintă cu sindroame coronariene acute. J Am Coll Cardiol 2000;36:1514-9.

Quinn MJ, Cox D, Foley JB, Fitzgerald DJ: Numărul receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa şi ocuparea în timpul administrării cronice a unui antagonist oral. J Pharmacol Exp Ther 2000;295:670-6.

Blocarea receptorilor pentru glicoproteina trombocitară IIb/IIIa şi heparină în doză mică în timpul revascularizării coronariene percutanate. Anchetatorii EPILOG. N Engl J Med 1997;336:1689-96.

CAPTURE Anchetatorii. Studiu randomizat controlat cu placebo de abciximab înainte şi în timpul intervenţiei coronariene în angina instabilă refractară: studiul CAPTURE. Lancet 1997;349:1429-35.

Studiu randomizat controlat cu placebo privind efectul eptifibatidei asupra complicaţiilor intervenţiei coronariene percutanate: IMPACT-II. Integrilin pentru a minimiza agregarea trombocitară şi tromboza coronariană-II. Lancet 1997;349:1422-8.

Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa cu tirofiban în angina instabilă şi infarctul miocardic fără undă Q. Inhibarea receptorilor plachetari în managementul sindromului ischemic la pacienţii limitati de semne şi simptome instabile (PRISM-PLUS) Investigatorii studiului. N Engl J Med 1998;338:1488-97.

Antman EM, Giugliano RP, Gibson M, pentru anchetatorii TIMI 14: Abciximab facilitează rata şi amploarea trombolizei: Rezultatele trombolizei în infarctul miocardic (TIMI) 14 trial. Circulation 1999;99:2720-32.

PURSUIT Investigatorii procesului. Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienţii cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med 1998;388:436-42.

Cairns JA, Theroux P, Lewis HD, Jr., şi colab.: Agenţi antitrombotici în boala arterei coronare. Piept 2001;119:228S-252S.

Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V: Declaraţie ştiinţifică AHA: Ghid pentru terapia anticoagulantă: Heparină: O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:E9-9.

Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V: Mecanismul de acţiune şi farmacologia heparinei nefracţionate. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1094-6.

Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V: Ghid pentru terapia anticoagulante: Heparina: O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Asociaţia Americană a Inimii. Tiraj 2001;103: 2994-3018.

Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al: Complicaţii hemoragice ale tratamentului anticoagulant: A şaptea conferinţă ACCP privind terapia antitrombotică şi trombolitică. Piept 2004;126:287S-310S.

Cohen M, Antman EM, Gurfinkel E şi colab.: Impactul heparinei cu greutate moleculară mică a enoxaparinei la pacienţii cu infarct miocardic cu undă Q. Am J Cardiol 2000;86:553-6, A9.

Antman EM, Cohen M, McCabe C şi colab: Enoxaparina este superioară heparinei nefracţionate pentru prevenirea evenimentelor clinice la 1 an de urmărire a TIMI 11B şi ESSENCE. Eur Heart J 2002;23:308-14.

Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, şi colab.: Eficacitatea şi complicaţiile hemoragice în rândul pacienţilor randomizaţi la enoxaparină sau heparină nefracţionată pentru terapia cu antitrombină în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: O prezentare sistematică. JAMA 2004;292:89-96.

Antman EM: Căutarea înlocuitorilor pentru heparina nefracţionată. Tiraj 2001;103:2310-4.

Wong GC, Giugliano RP, Antman EM: Utilizarea heparinelor cu greutate moleculară mică în managementul sindroamelor coronariene acute şi intervenţia coronariană percutanată. JAMA 2003;289:331-42.

Kalus JS, Moser LR: Rolul evolutiv al heparinelor cu greutate moleculară mică în infarctul miocardic cu supradenivelare de ST. Ann Pharmacother 2005;39:481-91.

Moser LR, Kalus JS: Rolul heparinei cu greutate moleculară mică în managementul invaziv al sindroamelor coronariene acute fără denivelări ST. Ann Pharmacother 2004;38:2094-104.

321a. Montalescot G, White HD, Gallo R şi colab.: Enoxaparină versus heparină nefracţionată în intervenţia coronariană percutanată electivă. N Engl J Med 2006;355:1058-60.

Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR: Inhibitori direcţi de trombină. N Engl J Med 2005;353:1028-40.

Studiu randomizat de heparină intravenoasă versus hirudină recombinată pentru sindroamele coronariene acute. Utilizarea globală a strategiilor pentru deschiderea arterelor coronare ocluse (GUSTO) IIa Investigatorii. Circulation 1994;90:1631-7.

Antman EM, pentru anchetatorii TIMI-9A: Hirudin în infarctul miocardic acut: tromboliza şi inhibarea trombinei în infarctul miocardic (TIMI) 9B. Circulation 1996;94:911-21.

Investigatorii GUSTO IIb: O comparaţie a hirudinei recombinate cu heparina pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute. N Engl J Med 1996;335:775-82.

Investigatori OASIS-2: Efectele hirudinei recombinate (lepirudină) în comparaţie cu heparina asupra morţii, infarctului miocardic, anginei refractare şi procedurilor de

revascularizare la pacienţii cu ischemie miocardică acută fără supradenivelare ST: un studiu randomizat. Lancet 1999;353:429-38.

Lewis BE, Wallis DE, Leya F şi colab.: Argatroban anticoagulation la pacienţii cu trombocitopenie indusă de heparină. Arch Intern Med 2003;163:1849-56.

Bittl JA, Chaitman BR, Feit F şi colab.: Bivalirudin versus heparin în timpul angioplastiei coronariene pentru angina instabilă sau postinfarct: Raport final reanaliza studiului Bivalirudin Angioplasty. Am Heart J 2001;142:952-9.

Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarină, aspirină sau ambele după infarct miocardic. N Engl J Med 2002;347: 969-74.

Herlitz J, Holm J, Peterson M şi colab.: Efectul dozei fixe de warfarină adăugată la aspirină pe termen lung după infarctul miocardic acut: Studiul LoWASA. Eur Heart J 2004;25:232-9.

Becker RC: Terapia antitrombotică după infarctul miocardic. N Engl J Med 2002;347:1019-22.

Ridker PM, O'Donnell C, Marder VJ, Hennekens CH: Studii pe scară largă ale terapiei trombolitice pentru infarctul miocardic acut: GISSI-2, ISIS-3 şi GUSTO-1. Ann Intern Med 1993;119:530-2.

Investigatorii TIMI IIIB: Efectele activatorului de plasminogen tisular şi o comparaţie a strategiilor precoce şi invazive în angina instabilă şi infarctul miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului TIMI IIIb. Circulation 1994;89:1545-1556.

Investigatorii ASSENT-2: Tenecteplaza cu un singur bolus comparativ cu alteplaza cu încărcare frontală în infarctul miocardic acut: Studiul randomizat dublu-orb ASSENT-2. Lancet 1999;354:716-722.

Gachet C: receptorii ADP ai trombocitelor şi inhibarea lor. Thromb Haemost 2001;86:222-32.

Gruner S, Prostredna M, Aktas B, et al: Tratamentul antiglicoprotein VI compromite sever hemostaza la şoareci cu niveluri reduse de alfa 2 beta 1 sau terapie concomitentă cu aspirină. Circulation 2004;110:2946-51.

Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL şi colab.: Implementarea practică a ghidurilor pentru angina instabilă/infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST în departamentul de urgenţă: o declaraţie ştiinţifică a Consiliului American Heart Association pentru Cardiologie Clinică (Subcomitetul pentru îngrijirea cardiacă acută), Council on Cardiovascular Research and Working Interdisciplinary and Working Group of Nursing, cu Societatea Centrelor pentru Dureri Toracice. Tiraj 2005;111:2699-710.

Momi S, Emerson M, Paul Wet al: Prevenirea tromboembolismului pulmonar prin NCX 4016, o aspirină care eliberează oxid nitric. Eur J Pharmacol 2000;397:177-85.

Bates SM şi Weitz JI. Starea noilor anticoagulante. British Journal of Hematology 134;2006:3-19.

Abordări mecanice ale intervenţiei coronariene percutanate

Juhana Karha, A. Michael Lincoff şi Stephen G. Ellis

Cardiologia intervenţională, aplicarea tehnicilor bazate pe cateter pentru tratamentul bolilor coronariene, valvulare sau cardiace congenitale, a apărut ca punctul culminant al utilizării cateterelor ca instrumente pentru diagnosticul bolilor de inimă. Cournand1 şi alţii au raportat pentru prima dată despre utilitatea potenţială a cateterului cardiac drept în 1941, ducând în cele din urmă la dezvoltarea la sfârşitul anilor 1950 şi 1960 a arteriografiei coronariene selective de către Sones şi Judkins. Dotter şi Judkins au introdus aplicarea terapeutică a angioplastiei percutanate a stenozelor vasculare periferice aterosclerotice în 1964 cu un sistem greoi de catetere coaxiale multiple.2 Era modernă a intervenţiei cardiovasculare a început cu dezvoltarea de către Andreas Gruentzig a unui cateter cu balon, cu care a fost efectuată prima procedură angioplastică coronariană percutanată (PTCA). 1977 la Zurich.

Începând cu anii 1970, a existat o creştere explozivă în domeniul cardiologiei intervenţionale. Deşi această tehnică a fost iniţial limitată la pacienţii relativ tineri cu angină stabilă, funcţie ventriculară stângă normală şi stenoze simple ale unei singure artere coronare, indicaţiile actuale s-au extins pentru a include angină instabilă şi infarct miocardic acut, pacienţi vârstnici şi cei cu funcţie ventriculară stângă deprimată, boală coronariană multivasală şi stenoze cu artere coronariene complexe sau bypass în morfologie coronariană. O varietate de dispozitive pentru intervenţia coronariană au fost susţinute pentru a depăşi unele dintre limitările angioplastiei cu balon în tratarea leziunilor cu caracteristici de risc ridicat sau pentru a inversa complicaţiile dilatării cu balon. Stenturile au fost dezvoltate şi au demonstrat că reduc incidenţa închiderii vaselor şi restenozei după angioplastia cu balon. Pentru a aborda în continuare problemele restenozei în interiorul stentului, au fost concepute stenturi cu eliberare de medicamente (stenturi acoperite cu medicamente anti-proliferative). Tehnicile imagistice, inclusiv ultrasunetele intravasculare şi evaluarea fluxului Doppler oferă informaţii cu privire la morfologia plăcii şi funcţia fiziologică, care sunt complementare cu datele derivate din angiografia cu contrast convenţională, facilitând selecţia mijloacelor optime de revascularizare şi evaluarea rezultatului.

ANGIOPLASTIA CORONARĂ

De la introducerea angioplastiei cu balon coronarian în practica clinică în 19773, îmbunătăţirile în proiectarea echipamentului şi experienţa operatorului au permis ca această procedură să fie aplicată în tratamentul unui spectru larg de boli coronariene. Dezvoltarea de noi dispozitive de revascularizare coronariană percutanată a fost motivată de recunoaşterea faptului că, în ciuda îmbunătăţirilor în proiectarea echipamentelor şi a experienţei operatorului, angioplastia cu balon a rămas substanţial limitată de riscul de complicaţii procedurale, de dificultăţi în obţinerea unui rezultat angiografic adecvat şi, cel mai important, de incidenţa persistent ridicată a restenozei. Stenozele care sunt complexe, calcificate, lungi, voluminoase, excentrice, total ocluse, în cadrul grefelor de venă safenă sau care sunt asociate cu trombus sunt deosebit de dificil de tratat prin metode convenţionale de dilatare cu balon. Eficacitatea potenţială a noilor dispozitive în raport cu PTCA pare să fie dublă. În primul rând, suportul mecanic al peretelui arterial oferit de stenturi reduce complicaţiile ischemice acute cauzate de perturbarea vasculară şi restenoza ulterioară cauzată de recul şi remodelare. În al doilea rând, în anumite subseturi de leziuni cu risc ridicat, alte dispozitive pot obţine un rezultat angiografic mai bun, de exemplu, prin îndepărtarea efectivă a plăcii.

Echipamente

Cateterele de ghidare cu diametre cuprinse între 5 şi 9 Fr asigură angajarea ostială coronariană atraumatică şi suport pentru trecerea cateterelor de dilatare cu profile de 0,9 mm (diametrul extern distal). Firele de ghidare orientabile, cu diametre de numai 0,009 până la 0,018 inci şi vârfuri de diferite grade de rigiditate, pot fi modelate cu precizie, permiţând accesul de rutină chiar şi leziunilor coronariene distale dincolo de tortuozitate. Cateterele actuale pentru angioplastie cu balon au profile dezumflate de 1 mm sau mai puţin şi construcţii de arbore care optimizează trasabilitatea şi transmiterea forţei de „împingere". Diferiţi polimeri sunt utilizaţi ca materiale pentru balon, permiţând dimensionarea precisă, adaptabilitatea la leziunile angulate şi dilatarea leziunilor rigide cu presiuni mai mari de 20 de atmosfere. Au existat îmbunătăţiri concomitente substanţiale ale calităţii imagistică radiografică în laboratorul de cateterism cardiac. Dezvoltarea fluoroscopiei de înaltă rezoluţie, reconstrucţiei imaginilor digitale şi analiza cantitativă computerizată on-line permite vizualizarea clară a firelor de ghidare şi cateterelor de diametru mic în interiorul sistemului vascular, utilizarea cadrelor îngheţate de înaltă definiţie ca „fărţi rutiere" coronariene, evaluarea precisă a dimensiunilor luminale înainte şi după revascularizare şi detectarea îmbunătăţită a formării peretelui vascular sau a peretelui vascular.

Un stent este un dispozitiv protetic metalic care este implantat permanent într-un vas de sânge bolnav pentru a oferi o schelă pentru perturbările peretelui vascular şi pentru a preveni recul elastic şi remodelarea. Modelele de stent pot fi structură de plasă, bobină, tub cu fante sau forme de inel. Un corp substanţial de date observaţionale susţine eficacitatea stenturilor ca mijloc de a inversa complicaţiile mecanice acute ale angioplastiei cu balon şi de a obţine un rezultat angiografic imediat îmbunătăţit. Mai important, studiile clinice

randomizate au arătat că aceste dispozitive reduc incidenţa restenozei angiografice şi necesitatea repetarea procedurilor de revascularizare în comparaţie cu angioplastia cu balon. În consecinţă, stenturile reprezintă cel mai important progres nonfarmacologic în domeniul cardiologiei intervenţionale de la introducerea angioplastiei cu balon şi sunt utilizate în majoritatea procedurilor de revascularizare percutanată din întreaga lume.

În prezent, peste 50 de tipuri diferite de stenturi sunt în uz clinic sau în curs de investigare. Stenturile au fost, de asemenea, dezvoltate pentru aplicaţii specializate, cum ar fi tratamentul bifurcaţiilor, leziunilor ostiale sau anevrismelor sau perforaţiilor. Cele mai multe stenturi sunt extensibile cu balon, sertizate de producător într-o formă prăbuşită pe un balon de angioplastie dezumflat şi desfăşurate la stenoza coronariană prin umflarea balonului. Modelele auto-expandibile folosesc catetere de livrare specializate, cu desfăşurare a stentului prin retragerea unei teci de constrângere.

Stenturile cu eluţie medicamentoasă sunt acoperite cu medicamente care sunt eliberate în fluxul sanguin şi în peretele vasului înconjurător. O matrice polimerică serveşte ca o interfaţă între stent şi medicament. Această metodă de administrare locală a medicamentului oferă avantajul minimizării efectelor secundare ale agentului farmacologic deoarece concentraţiile sistemice rămân scăzute. Spre deosebire de strategiile de livrare locală bazate pe cateter, livrarea mediată de stent permite o eliberare mai continuă pe o perioadă lungă de timp. Variabile multiple afectează procesul de eluare a medicamentului: designul stentului, matricea de acoperire, medicamentul în sine şi peretele vasului. În mod ideal, stenturile cu suprafeţe mai mari, goluri mai mici între celule şi mai puţine deformari post-desfăşurare ar îmbunătăţi procesul de livrare a medicamentului. Stenturile cu eluţie de medicament în utilizarea clinică curentă sunt modele de stenturi convenţionale şi nu au fost concepute pentru a maximiza livrarea medicamentelor. În mod ideal, matricea de acoperire, care modulează cinetica eluţiei medicamentului, ar fi inertă din punct de vedere biologic şi durabilă. Durabilitatea este importantă deoarece orice degradare a polimerului care serveşte ca matrice de acoperire poate provoca inflamaţie locală şi, prin urmare, poate accelera procesul de restenoză în stent. Stenturile cu eluţie de sirolimus şi paclitaxel din practica clinică actuală folosesc un polimer sintetic ca matrice de acoperire. Stent-ul Cypher cu eluţie de sirolimus este acoperit cu un amestec de doi polimeri într-un raport de 2:1, polietilenă-co-vinil acetat şi polin-butil metacrilat. Aceşti polimeri sunt acoperiţi pe un stent BX Velocity din oţel inoxidabil. Polimerul din stentul Taxus cu eluţie de paclitaxel este un poli (stiren-b-izobutilen-b-stiren) şi este montat pe un stent Express din oţel inoxidabil. Proprietăţile de dorit ale medicamentului în sine sunt eficacitatea antiproliferativă şi difuzia omogenă. Cinetica medicamentului poate fi, de asemenea, afectată de dimensiunea moleculei, de hidrofobicitate şi de gradul de legare la proteine. Atât în stenturile Cypher cât şi în Taxus, cea mai mare parte a eliberării medicamentului în peretele vasului are loc în prima lună.

Tehnică

Pacienţii primesc terapie antiplachetare şi antitrombină, iar accesul arterial se face prin puncţie femurală, brahială sau radială percutanată. La unele instituţii, un cateter de arteră

pulmonară este plasat pentru monitorizarea presiunii inimii drepte pentru pacienţii cu risc ridicat. Ostiul coronarian este cuplat cu un cateter de ghidare adecvat, iar un fir de ghidare coronarian orientabil este manipulat sub ghidaj fluoroscopic de-a lungul stenozei. Majoritatea procedurilor implică implantarea de stent. În cazuri de anatomie adecvată, se poate efectua stentarea directă fără predilaţie. În aceste cazuri, cateterul cu balon cu stentul preîncărcat pe suprafaţa exterioară a balonului este avansat de-a lungul firului de ghidare până la leziune şi umflat la o presiune la care stentul este complet extins (de obicei, la 12 până la 16 atmosfere). Un rezultat inadecvat poate necesita balon postdilatare. Multe leziuni necesită dilatarea cu balon înainte ca un stent să fie posibil (predilatare). Predilaţia asigură trecerea unui stent prin stenoză şi extinderea completă. În urma încercării de predilaţie, ameliorarea inadecvată a gradului de stenoză poate fi tratată prin repetate umflari ale balonului, schimb cu un cateter cu balon de diametru umflat mai mare sau debulking printr-un dispozitiv de aterectomie. O minoritate de stenoze nu sunt potrivite pentru stentarea după angioplastia cu balon. Aceste leziuni sunt de obicei în vase mici sau sinuoase sau în ramuri laterale unde un stent ostial ar putea compromite vasul principal. Leziunile de restenoză în interiorul stentului sunt cel mai bine tratate prin plasarea unui stent cu eliberare de medicament în interiorul stentului anterior. În majoritatea laboratoarelor, imagistica cu ultrasunete intravasculară nu este utilizată în mod obişnuit după plasarea stentului, dar poate fi utilizată în cazuri selectate pentru a detecta caracteristicile leziunilor, cum ar fi calcificarea sau disecţia sau pentru a confirma caracterul adecvat al expansiunii stentului.

După procedura de angioplastie, pacienţii sunt în general observaţi peste noapte într-o unitate de cardiologie internată pentru dezvoltarea rar întâlnită a ischemiei miocardice recurente sau a complicaţiilor hemoragice. Ischemia postprocedurală, în special dacă este prelungită şi asociată cu modificări electrocardiografice, necesită de obicei repetarea urgentă a angiografiei şi revascularizării. Urmărirea de rutină pe termen lung nu este uniformă, dar ar trebui să includă modificarea factorilor de risc şi supravegherea ischemiei recurente. Testarea funcţională după intervenţia coronariană percutanată de rutină (PCI) nu a fost asociată cu beneficii clinice în registrul Testarea pe bandă rulantă cu exerciţii de rutină versus selectivă după angioplastie (ROSETTA).4

Farmacoterapia

Cele două ţinte majore ale farmacoterapiei adjuvante înainte, în timpul şi după PCI sunt trombocitele şi cascada de coagulare. Beneficiile medicamentelor antiplachetare şi antitrombină trebuie să fie cântărite în raport cu riscurile crescute de sângerare. Toţi pacienţii primesc aspirină înainte de PCI şi apoi pe termen nelimitat după procedură. Pentru terapia pe termen lung, doza zilnică de 81 mg pare să ofere echilibrul optim între eficacitate şi siguranţă. Pacienţii cu alergie documentată la aspirină primesc în schimb clopidogrel. Deoarece majoritatea procedurilor de angioplastie includ acum stentarea, pacienţii primesc o doză de încărcare de clopidogrel urmată de cel puţin 4 săptămâni de terapie (la o doză zilnică de 75 mg). În cazurile de angioplastie cu balon fără stentare, nu

este clar dacă o tienopiridină adaugă beneficii în afară de cel al aspirinei în monoterapie. Pacienţi cu clopidogrel

alergie primiţi în schimb ticlopidină. În mod ideal, doza de încărcare ar trebui administrată cu cel puţin 2 ore înainte de ICP5, dar acest lucru nu este întotdeauna fezabil. Doza optimă de încărcare nu este cunoscută. Unele rapoarte şi un studiu randomizat mic sugerează că o doză de încărcare de 600 mg poate fi superioară de 300 mg pentru suprimarea evenimentelor ischemice fără un risc crescut de sângerare.6 Scopul dozei de încărcare este de a atinge rapid niveluri terapeutice de inhibare a agregării plachetare (IPA). Sunt necesare mai multe investigaţii pentru a defini nivelul optim (atât din perspectiva eficacităţii, cât şi a siguranţei) al IPA pentru a sprijini PCI.

Durata optimă a terapiei antiplachetare duale (aspirina + clopidogrel) după PCI este necunoscută. Studiul Clopidogrel pentru reducerea evenimentelor în timpul observaţiei (CREDO) a demonstrat la pacienţii cărora li s-a efectuat ICP (cu stentare metalică goală) că utilizarea clopidogrelului după o lună tradiţională şi până la un an a fost asociată cu beneficii clinice suplimentare.7 Aceste constatări au fost în concordanţă cu beneficiul clinic al terapiei pe termen lung cu clopidogrel. (CURE), care a predat, de asemenea, era stentării cu eluţie de medicamente.8 Pe baza acestor constatări, mulţi operatori continuă terapia dual antiagregantă timp de 1 an la pacienţii cărora li s-a efectuat PCI cu un stent metalic gol şi care nu prezintă un risc crescut de sângerare. Mai multe rapoarte de caz au descris apariţia unei tromboze de stent la ani după plasarea stentului cu eluţie medicamentoasă (DES) şi la scurt timp după întreruperea tratamentului cu clopidogrel.9 Aceste rapoarte ridică posibilitatea ca ar putea fi benefică continuarea terapiei cu clopidogrel pentru pacienţii cu DES chiar şi la ani după plasarea acestuia. Cu toate acestea, sunt necesare mai multe informaţii înainte de a se putea face recomandări cu privire la această problemă.

Antagoniştii receptorilor glicoproteinei plachetare (GP) IIb/IIIa asigură o inhibare a trombocitelor peste cea obţinută cu aspirina şi clopidogrel. Un număr considerabil de dovezi demonstrează că abciximabul, primul dintre aceşti compuşi, reduce evenimentele ischemice periprocedurale şi probabil reduce mortalitatea pe termen lung după PCI.9 Tratamentul cu eptifibatidă a fost, de asemenea, asociat cu evenimente ischemice periprocedurale reduse.10 Combinaţia dintre GP IIb/IIIa a devenit astfel blocarea GP IIb/IIIa cu suprimarea standard a terapiei cu heparină cu suprimare redusă a greutăţii ajustate. complicaţii ischemice după PCI, deşi cu un risc oarecum crescut de complicaţii hemoragice. Cu toate acestea, un studiu randomizat nu a reuşit să demonstreze beneficiul incremental al abciximabului în rândul pacienţilor supuşi stentului cu un regim de heparină în doză mare şi pretratament (de cel puţin 2 ore) cu 600 mg de clopidogrel, deşi pacienţii cu risc ridicat au fost excluşi din acest studiu. de heparină a demonstrat că rezultate ischemice similare cu sângerare mai mică ar putea fi obţinute folosind blocarea GP IIb/IIIa numai într-un mod provizoriu, mai degrabă decât planificat,13 în ICP electivă sau urgentă. Administrarea de abciximab în timpul PCI pentru sindroamele coronariene acute (sau poate pentru un tromb vizibil angiografic) rămâne standardul de îngrijire.

În timpul angioplastiei coronariene, avansarea firelor de ghidare, a cateterelor cu balon şi a altor dispozitive în arterele coronare necesită anticoagulare pentru a preveni tromboza iatrogenă. Acest lucru a fost realizat în mod tradiţional cu heparină nefracţionată intravenoasă, cu timpul de coagulare activat ţintă de >250 până la 300 de secunde. Cu toate acestea, unii operatori folosesc heparina enoxaparină cu greutate moleculară mică ca anticoagulare adjuvantă în PCI. Bivalirudina, un inhibitor direct al trombinei, a fost introdusă în practica intervenţională contemporană prin concluziile studiului Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 pe 6010 pacienţi supuşi PCI electivă sau urgentă. complicaţie procedurală) nu a fost inferioară heparinei nefracţionate plus utilizarea planificată a inhibitorului GP IIb/IIIa în ceea ce priveşte rezultatele ischemice şi superioară în ceea ce priveşte complicaţiile hemoragice.

Fiziopatologia

Mecanismele prin care angioplastia coronariană poate îmbunătăţi dimensiunile luminale ale vaselor au fost caracterizate prin studii pe modele animale şi specimene de cadavre uman şi prin imagistică cu ultrasunete intravasculare. Forţa radială exercitată de dilatarea balonului în interiorul unei artere coronare produce în mod universal denudarea endotelială cu grade variabile de fractură şi separarea plăcii de mediul subiacent, întinderea straturilor mediale şi adventiţiale şi fractura sau disecţia mediului. Pe baza acestor constatări, Waller14 a postulat cinci mecanisme diferite pentru beneficiul hemodinamic derivat din angioplastia cu balon; pentru orice leziune anume unul sau mai multe dintre aceste mecanisme pot fi operative. Compresia plăcii pare să joace doar un rol minor în ameliorarea stenozelor fibrocalcifice dense prezente de obicei în boala coronariană avansată. Un mecanism major al angioplastiei cu balon pare a fi fractura plăcii, cu formarea imediată de fisuri în leziunea aterosclerotică care asigură canale pentru fluxul sanguin; geometria luminală finală şi amploarea măririi sunt influenţate de vindecarea şi remodelarea ulterioară a plăcii. Expansiunea suplimentară în zona secţiunii transversale este obţinută atunci când o leziune arterială mai extinsă are ca rezultat disecţia medială localizată. De asemenea, poate apărea întinderea, oferind o îmbunătăţire imediată a diametrului luminal, care poate fi atenuat parţial sau complet, totuşi, prin recul elastic. În mod similar, vasele în care o placă excentrică este dilatată pot fi mărite pur şi simplu ca rezultat al întinderii segmentelor arteriale fără placă, cu fractură sau comprimare mică sau deloc a plăcii; pierderea precoce a dimensiunilor luminale se datorează relaxării treptate a segmentului supraîntins.

Odată cu desfăşurarea de stenturi, apar consideraţii fiziopatologice suplimentare. La modelele animale, trei faze oarecum distincte în răspunsul vascular la implantarea stentului pot fi apreciate prin observaţii în serie.15,16 Faza trombotică, care are loc în primele ore până la zile, este caracterizată prin formarea unui tromb extins bogat în trombocite şi fibrină peste şi înconjurând struturile stentului. Aceasta este urmată de o fază de recrutare celulară, care are loc la 3 până la 9 zile după leziune, marcată de reendotelializarea şi infiltrarea trombului de monocite şi limfocite de la suprafaţa luminală spre exterior. Aceste celule secretă factori de creştere care stimulează migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede. În faza finală proliferativă are loc colonizarea trombului şi resorbţia

fibrinei de către celulele musculare netede, înlocuind în cele din urmă trombul cu o masă neointimală. Un număr limitat de stenturi extrase ulterior de la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass coronarian a arătat depunerea de trombocite, fibrină şi leucocite în timpul primei

La 3 până la 7 zile după implantare, cu o creştere ulterioară în interior de diferite grade de neointima cu 3 până la 10 luni.17,18 O altă consideraţie importantă cu stentarea este posibila deplasare axială a plăcii la marginile proximale şi distale. Acest lucru poate apărea fie imediat, fie se poate manifesta mai târziu ca restenoză.

Rezultat

Până la sfârşitul anilor 1980, rata de succes a procedurii cu angioplastia cu balon a atins mai mult de 90% la pacienţii foarte selecţionaţi.19,20 Majoritatea pacienţilor trataţi cu angioplastie coronariană experimentează o ameliorare substanţială imediată a simptomelor ischemiei miocardice. Procedura a fost estimată a fi eficientă în scăderea sau eliminarea anginei pectorale la 88% şi, respectiv, 76% dintre pacienţi21, cu ameliorarea sau rezolvarea semnelor ischemice la testul de efort22. Gradul de îmbunătăţire a stării simptomelor este mai bun la pacienţii cu boală coronariană monovasală decât la cei cu afectare multivasală.23,24. Odată cu utilizarea mai mare a stenturilor în anii 1990, incidenţa operaţiilor de bypass de urgenţă a scăzut la 0,3%.

Printre pacienţii care au suferit iniţial revascularizare percutanată cu succes, rezultatul în primele 6 până la 12 luni este influenţat în primul rând de dezvoltarea stenozelor recurente la locurile tratate (restenoză), în timp ce evenimentele pe termen lung par dependente de progresia bolii aterosclerotice. Recurenţa semnelor sau simptomelor ischemice în rândul pacienţilor trataţi cu angioplastie coronariană pare să apară în primul rând în primul an după procedură.

Închiderea bruscă a vasului

Un determinant important al complicaţiilor ischemice asociate cu angioplastia coronariană este apariţia închiderii bruşte a vasului, ocluzia bruscă a ţintei sau a segmentului adiacent al unui vas coronarian în timpul sau după revascularizarea percutanată. Incidenţa raportată a închiderii abrupte cu angioplastie cu balon a variat de la 4,2% la 8,3%.25-28 Deşi relativ rară, închiderea bruscă a vaselor are sechele clinice importante: ratele de deces, infarctul miocardic şi intervenţia chirurgicală de bypass de urgenţă au fost raportate ca fiind de până la 8%, respectiv 724%, eveniment chimic pe termen lung. ratele s-au dovedit, de asemenea, crescute în rândul pacienţilor care au suferit chiar şi închiderea bruscă tranzitorie.30

Mecanismele fiziopatologice ale ocluziei coronariene abrupte sunt similare cu cele care produc beneficiul terapeutic derivat din dilatarea cu balon. Deşi placa şi fisura medială induse de angioplastia cu balon rămân de obicei localizate, poate apărea o perturbare extinsă a stratului medial, ducând la lambouri de disecţie obstructivă sau hematom intramural. Expunerea componentelor peretelui vascular subendotelial are ca rezultat depunerea trombocitelor şi activarea cu formarea trombinei; poate apărea tromboză

ocluzivă, adesea în asociere cu staza sanguină produsă de lambourile de disecţie medială. La unii pacienţi, în special cei cu sindroame ischemice instabile, propagarea trombului mural preexistent la locul de tratament poate fi mecanismul predominant de obstrucţie coronariană.

O serie de măsuri preventive pot limita apariţia închiderii bruşte a vasului în timpul PCI. Abordările farmacologice se concentrează pe suprimarea agregării trombocitelor şi a formării de trombus la locul de dilatare a balonului sau pe rezoluţia preprocedurală a trombului mural preexistent. Factorii mecanici procedurali care pot reduce riscul de închidere bruscă includ selectarea baloanelor de dimensiuni adecvate pentru a evita supradilatarea excesivă în raport cu diametrul coronarian normal31,32, utilizarea baloanelor lungi (30 până la 40 mm) pentru leziuni angulate sau difuze sau umflături prelungite33,34 şi plasarea stentului.

Dacă are loc închiderea bruscă, implantarea stentului are de obicei succes în acest cadru, în virtutea efectului său de „schelă" la locul de angioplastie perturbat; alte dispozitive ablative au fost de asemenea folosite ocazional. Administrarea de antagonişti ai trombocitelor GP IIb/IIIa poate fi deosebit de eficientă la pacienţii cu ocluzie coronariană trombotică.35 Cu toate acestea, preponderenţa datelor publicate sugerează că agenţii fibrinolitici, cum ar fi urokinaza, sunt de utilitate limitată sau nu sunt.27,28,36 Când este necesară o revascularizare chirurgicală de urgenţă, la pacienţii cu moartea perioperatorie ar fi mai frecventă decât de aşteptat. gestionate prin chirurgie electivă primară, cu rate de mortalitate publicate variind de la 1,4% la 19% şi rate perioperatorii de infarct cu undă Q de la 20% la 57%.37

Cel mai eficient mijloc de a preveni închiderea acută a vaselor este utilizarea unui stent într-un mod planificat. Cu toate acestea, atunci când PTCA este efectuată fără plasarea planificată a stentului, salvarea sau plasarea neplanificată a stentului pentru închiderea bruscă sau ameninţată de închidere coronariană este un mijloc extrem de eficient de îmbunătăţire a rezultatului procedurii şi de reducere a riscului de complicaţii ischemice. Datorită capacităţii lor de a „lipi" lambourile obstructive de disecţie, de a minimiza contactul dintre sânge şi componentele trombogenice ale peretelui arterial subintimal, de a limita recul elastic sau spasmul şi de a optimiza dinamica fluxului sanguin, stenturile produc o rezoluţie angiografică excelentă a ocluziei coronariene acute sau a disecţiei majore. În ciuda unor preocupări timpurii, cu tehnicile contemporane de desfăşurare şi terapie antitrombotică, se poate aştepta ca stentarea să inverseze închiderea bruscă a vaselor într-o proporţie mare de cazuri cu rate scăzute de complicaţii ischemice.

Restenoza

Principalul factor care limitează beneficiul pe termen lung al PCI (cu sau fără stenting) este restenoza, restrângerea angiografică a lumenului vasului după dilatarea cu balon a unei leziuni vasculare. Incidenţa raportată a restenozei (înainte de era stenturilor cu eluţie medicamentoasă) a variat între 30% şi 50%, în funcţie de metoda de urmărire şi de criteriile utilizate pentru definirea restenozei. Cea mai frecventă manifestare clinică a

restenozei este reapariţia durerii toracice anginoase.31,38 Infarctul miocardic ca primă indicaţie de restenoză este rar şi s-a speculat că leziunea restenotică fibroproliferativă este mai puţin probabilă decât placa aterosclerotică nativă încărcată cu lipide să sufere o ruptură a plăcii cu valoare limitată pentru predicţie de resteno39. apariţia evenimentelor clinice – până la 30% dintre pacienţii cu restenoză s-au dovedit a fi asimptomatici.38,40,41 Discordanţa aparentă între rezultatul clinic şi restenoza angiografică este probabil legată de influenţa vaselor colaterale,40 revascularizare incompletă sau progresia bolii aterosclerotice în alte artere, ca şi limitări ale arterelor.

restenoza. Mai mult, estimarea adevăratei severităţi funcţionale a stenozelor prin angiografie poate fi problematică, aşa cum a fost sugerat de ecografie intravasculară şi studii de flux Doppler. Revascularizarea repetată a pacienţilor cu restenoză angiografică este în general rezervată celor cu simptome clinice sau ischemie demonstrabilă deoarece prognosticul la pacienţii asimptomatici este destul de favorabil40,42.

Patogenia restenozei este complexă şi multifactorială. Restenoza în cadrul leziunilor care nu prezintă dovezi de hiperplazie intimă poate rezulta, parţial, din întinderea plăcii aterosclerotice sau a peretelui arterial fără boală (în leziunile excentrice) în timpul dilatării balonului, urmată de recul elastic.43 Mai important, totuşi, contracţia cronică sau „remodelarea" a secţiunii transversale a zonei arteriale a fost demonstrată de dilatarea cu balon, după ce s-a demonstrat că modelele animalelor în zonele arteriale modificări structurale care se extind pe tot peretele arterial.44,45 Studiile cu ultrasunete intravasculare în serie la oameni susţin, de asemenea, conceptul că remodelarea este un mecanism important de restenoză după angioplastia cu balon.46

Un alt mecanism major de restenoză este hiperplazia fibroasă intimală. Mărimea acestui răspuns şi, prin urmare, cantitatea de ţesut proliferativ, par să fie proporţională cu gradul de leziune arterială în timpul revascularizării percutanate.47,48 Cascada de evenimente care duc la formarea leziunii proliferative neointimale pare să fie iniţiată de denudarea endotelială, perturbarea plăcii şi expunerea componentelor subendotroletice, ducând la formarea subendotroletelor. Creşterea şi factorii chemotactici eliberaţi din trombocite, celulele inflamatorii, endoteliu şi celulele musculare netede induc proliferarea şi migrarea celulelor musculare netede vasculare din mediul arterial în intimă, sinteza de colagen extracelular şi matricea proteoglicanilor şi acumularea excesivă de fibrocelulare47,49-52. (mai bun câştig acut în diametrul luminal), precum şi prin prevenirea reculului elastic precoce şi remodelarea negativă cronică. Restenoza în cadrul unui stent are loc exclusiv prin hiperplazia neointimală şi creşterea internă între struturile stentului53,54, un proces care nu este diminuat şi este, de fapt, crescut de stentarea faţă de angioplastia cu balon.55 Diametrul luminos în interiorul unui stent scade de obicei la 6 luni după implantare, cu dovezi de hiperplazie a stentului, cu dovezi modeste de regresie a stentului. peste 3 ani de urmărire.56

Sirolimus şi paclitaxel sunt compuşii bioactivi ai celor două stenturi cu eluare medicamentoasă în uz clinic curent (Fig. 6-1). Sirolimus este un antibiotic macrolid cu activităţi imunosupresoare şi antimitotice. Se leagă de proteina de legare FK în citosolul

celulelor musculare netede din peretele vasului, iar acel complex leagă apoi ţinta mamiferelor a rapamicinei (mTOR) - inhibând activarea acesteia şi conducând în cele din urmă la oprirea ciclului celular în faza G1. Acest proces corespunde inhibării creşterii celulelor musculare netede, întârzierea procesului de proliferare neointimală şi restenoza în stent. Paclitaxelul, o moleculă lipofilă derivată din tisa Pacificului Taxus brevifolia, acţionează prin intermediul microtubulilor stabilizatori şi are acţiune antitumorală cunoscută (este ingredientul activ al medicamentului de chimioterapie Taxol, utilizat pe scară largă). Deplasează echilibrul citoscheletic către scăderea proliferării celulare. Studiile retrospective au identificat mai mulţi factori clinici, morfologici şi procedurali ai leziunilor care pot influenţa riscul de restenoză după PCI, deşi asocierile dintre multe dintre aceste caracteristici şi restenoză au fost variabile. Dintre factorii clinici, doar prezenţa anginei instabile, a anginei variante57-60,61 şi a diabetului zaharat38,58,59 au prezis în mod constant o incidenţă crescută a restenozei. Factorii asociaţi cu un risc crescut de restenoză în stent includ stentarea leziunilor de grefă de vene restenotică sau safenă sau ocluziile totale, lungimea leziunii, stenturile multiple, stenoza reziduală mai mare, diabetul zaharat şi diametrul mai mic al vasului de referinţă62. criteriile restrânse ale studiilor originale Benestent şi STRESS.63 Până în prezent, factorii care au fost asociaţi cu restenoza în stent în epoca stentului cu eluţie medicamentoasă sunt diabetul zaharat, dimensiunea vaselor mici şi lungimea leziunii.64

În ciuda eficacităţii stentului pentru a preveni sau trata închiderea bruscă, aplicarea clinică pe scară largă a acestei tehnologii a fost motivată în primul rând de impactul stenturilor asupra incidenţei restenozei. Două studii randomizate seminale au comparat plasarea stentului Palmaz-Schatz cu angioplastia cu balon convenţional într-un grup foarte select de pacienţi cu stenoze coronariene native de novo, oferind prima dovadă convingătoare că aceste dispozitive pot reduce frecvenţa procedurilor repetate de revascularizare şi a restenozei angiografice65,66. morfologiile leziunilor, inclusiv cele cu ocluzii totale cronice, leziuni restenotice şi stenoze de grefă de venă safenă.67-73 Pe parcursul unei urmăriri pe termen lung (6 până la 12 luni) în aceste studii, ratele evenimentelor ischemice au fost reduse cu 34% până la 76% prin stentare comparativ cu angioplastia cu balon cu angioplastie cu 52%, reducerea cu 52% la angioplastie cu balon. indici de restenoză. Foarte important, beneficiul clinic pe termen lung observat în aceste studii s-a limitat la reducerea necesităţii de repetare a procedurilor de revascularizare a vasului ţintă sau a ischemiei recurente şi niciun studiu nu a arătat o suprimare convingătoare prin stenturi a riscului pe termen lung de deces sau infarct miocardic. Aceste constatări ale studiilor randomizate cu stent au fost confirmate de rapoartele observaţionale ale practicii clinice. O analiză a bazei de date a 9594 de proceduri intervenţionale percutanate efectuate în British Columbia, Canada, între 1994 şi 1997, a evidenţiat o scădere semnificativă a ratei evenimentelor cardiace adverse cu 1 an, datorită exclusiv reducerii incidenţei revascularizării vaselor ţintă repetate (24,4% până la 17,0%, P < 0,00%, în concordanţă cu o rată de utilizare riguroasă). 14% până la 59% în aceeaşi perioadă de timp.74

Deşi creşterea în interior a neointimei este de obicei receptivă la dilatarea repetată a balonului în interiorul stentului, ratele de recurenţă sunt mari. În registrul Palmaz-Schatz

din SUA, recurenţa stenozei a fost observată la 54% dintre pacienţii trataţi pentru restenoză în stent.75 Riscul de restenoză recurentă pare să fie legat de modelul de îngustare luminală în stent, variind de la 10% până la 31% cu îngustari focale până la 63% cu restenos77888% cu restnos77-88% difuz, difuz. au fost testaţi un număr mare de agenţi farmacologici care ar putea influenţa în mod favorabil diferite componente ale răspunsului arterial la leziune, dar studiile clinice au eşuat aproape uniform în a demonstra o reducere fără echivoc a incidenţei restenozei cu terapiile farmacologice sistemice. Tratamentul de elecţie pentru restenoza în stent este repetarea ICP cu plasarea unuia sau mai multor stenturi cu eliberare de medicament în stentul stenosat. Kastrati şi colegii săi au demonstrat în studiul randomizat cu 300 de pacienţi de stent intracoronar şi rezultate angiografice—Stenturi cu eliberare de medicamente pentru restenoză în stent (ISAR-DESIRE) că pacienţii a căror restenoză în stent a fost tratată cu un stent cu eliberare de medicament au avut o rată mai scăzută de necesitate angiografică de restenoză subvasculară a ţintei subvasculare. Rata restenozei angiografice de >50% la 6 luni după ICP a fost de 14,3% şi 21,7% în rândul pacienţilor trataţi cu stenturi cu eluţie de sirolimus şi paclitaxel, respectiv, şi de 44,6% în rândul pacienţilor din grupul de stent bare metal (p < 0, comparativ cu ambele medicamente). stent metalic).

Stenturi cu eliberare de medicamente şi restenoză

Apariţia stenturilor cu eluţie de droguri (DES) a reprezentat un progres major în lupta împotriva restenozei în stent. S-a demonstrat că atât stenturile cu eluţie de sirolimus, cât şi paclitaxel reduc incidenţa măsurilor angiografice şi clinice ale restenozei. Studiul primul la om al stentului cu eluţie de sirolimus (SES) a demonstrat că, la 45 de pacienţi cu angină pectorală şi leziuni ale arterei coronare native, angioplastia cu SES a fost sigură, fără cazuri de restenoză în stent la 24 de luni. (denumit astfel gol) printre 238 de pacienţi cu stenoze angiografice simple (Tabelul 6-1). Studiul randomizat cu sirolimus-eluting BX VELocity balloon-expandable stent (RAVEL) a demonstrat o incidenţă remarcabilă zero la sută a restenozei binare (definită ca 50% stenoză) şi nicio pierdere a zonei luminale la 6 luni după montarea stentului într-un grup de pacienţi cu risc foarte scăzut de pacienţi trataţi cu rate de restenoză 6%26. Pierderea cu întârziere de 0,80 mm a dimensiunii luminale în grupul de control.

În concordanţă cu constatările angiografice, grupul cu stent sirolimus a avut, de asemenea, o rată mai mică de revascularizare a vasului ţintă (TVR) la până la 12 luni de urmărire comparativ cu

cu grupul de stent de metal goale (BMS) (0% versus 23,7%, P < 0,001).81 Stent-ul BX Velocity acoperit cu SIRolImUS în tratamentul pacienţilor cu leziuni de novo ale arterei coronare (SIRIUS) a confirmat rezultatele studiului RAVEL într-un studiu mai amplu cu criterii mai larg de includere5 (82) pentru a primi aleatoriu. un stent cu eluţie de sirolimus versus un stent metalic, cu obiectivul principal o combinaţie de deces, infarct miocardic sau TVR în decurs de 9 luni. Grupul sirolimus a avut o incidenţă mai mică a obiectivului primar, determinată de nevoia redusă de TVR (4,1% faţă de 16,6%, P <0,001). Studiul E-SIRIUS (n = 352) a extins aceste constatări la pacienţii cu leziuni mai lungi în vase mai mici.83

Tratamentul cu stent cu eluţie de sirolimus a fost asociat cu mai puţină restenoză binară în stent (5,9% faţă de 42,3%, P = 0,0001) şi mai puţină leziune ţintă (42,0%9%, revascularizare, 42,0% 0,0001) la 8 luni comparativ cu stentarea metalică goală. Rezultate similare au fost observate în studiul C-SIRIUS.84 Beneficiul utilizării stentului cu eluţie de sirolimus a fost, de asemenea, demonstrat într-un registru din lumea reală. Registrul Stent cu eluţie de rapamicină evaluat la Spitalul de Cardiologie Rotterdam (CERCETARĂ) a comparat pacienţi consecutivi (n = 508) care au primit stenturi cu eluţie de sirolimus cu cei care au fost trataţi cu stenturi metalice goale (n = 450) înainte de disponibilitatea SES85. caracteristici, rata revascularizării vasului ţintă determinată clinic la un an a fost mult mai mică în grupul SES (3,7% faţă de 10,9%, P<0,001).

Stenturile cu eluţie de paclitaxel (PES) au demonstrat, de asemenea, beneficii clinice în studiile randomizate. Studiul TAXUS I a evaluat stentul TAXUS NIRx cu eliberare lentă comparativ cu stentul NIR pur la 61 de pacienţi cu leziuni coronariene simple.86 Măsurile angiografice ale restenozei au fost reduse în grupul cu stent TAXUS. În studiul TAXUS II, 536 de pacienţi au fost randomizaţi la stent TAXUS comparativ cu un stent metalic identic care a servit drept control.87 Indicii angiografici şi ecografici intravasculari ai restenozei, precum şi rata revascularizării leziunii ţintă, au fost reduse în grupurile cu stent TAXUS comparativ cu grupurile de control. Cel mai mare studiu PES până în prezent, studiul TAXUS IV, a randomizat 1314 pacienţi supuşi ICP cu stentarea unei singure leziuni de arteră coronară nativă, netratată anterior, pentru a stent TAXUS EXPRESS cu eliberare lentă faţă de stentul EXPRESS gol.88 Rata TVR determinată de ischemie la grupul de 9 luni a fost mai mică în comparaţie cu grupul cu 9 luni cu PES (4% comparativ cu grupul BES. 12,0%, P <0,001) şi obiectivele angiografice care caracterizează restenoza în stent au fost reduse în mod similar în grupul PES.

Studiul TAXUS V a inclus pacienţi cu leziuni coronariene lungi (până la 46 mm) şi leziuni în vase mici (până la un diametru de 2,25 mm).89 Acest studiu de 1172 de pacienţi a raportat o rată mai scăzută a evenimentelor cardiace adverse majore (deces, infarct miocardic sau revascularizare a vaselor ţintă) la 9 luni, în comparaţie cu grupul TAXUS cu metal: 15,0% faţă de 21,2%, P = 0,008). Acest lucru a fost determinat de o rată mai mică de revascularizare a leziunii ţintă în grupul TAXUS (8,6% faţă de 15,7%, P <0,001).

Studiul TAXUS VI a folosit stent-ul cu eliberare moderată cu eliberare de paclitaxel şi a studiat 448 de pacienţi cu leziuni lungi (până la 40 mm). Obiectivul principal al studiului, rata revascularizării vasului ţintă la 9 luni, a fost mai mică în grupul cu stent TAXUS comparativ cu grupul BMS: 9,1% faţă de 19,4%, respectiv, P = 0,003. De notat, această rată în subgrupul cu stent suprapus a fost redusă de la 24,6% în grupul de control la 1,6% în grupul cu stent TAXUS (P <0,0001). Pe scurt, studiile TAXUS V şi VI au extins beneficiile stentului cu eluţie de paclitaxel la un grup de pacienţi cu leziuni coronariene mai complexe.

Stenturile cu eluţie de sirolimus şi paclitaxel au fost comparate în mai multe studii clinice (Tabelul 6-2). În studiul REALITY, obiectivul angiografic al pierderii tardive a favorizat SES comparativ cu PES.90 Studiul SIRTAX a demonstrat rate mai scăzute de pierdere tardivă, restenoză şi TLR cu SES.91 În mod similar, studiul ISAR-Diabet a evidenţiat o rată mai mică

de pierdere tardivă şi restenoză în rândul pacienţilor cu diabet zaharat evaluaţi cu ISAR-DESIRE92. restenoză (cu stent metalic anterior).79 Rata revascularizării vasului ţintă la 6 luni după PCI a fost mai mică în grupul SES comparativ cu grupul PES, dar nu a existat o diferenţă semnificativă statistic în rata restenozei. Kastrati şi colegii au publicat recent o meta-analiză a şase studii randomizate79,90-94 care compară stentul cu eluţie de sirolimus cu stentul cu eluţie de paclitaxel95. 0,001). De asemenea, restenoza angiografică a fost mai puţin frecventă cu SES versus PES (9,3% faţă de 13,1%, odds ratio 0,68, P = 0,001). Aceste studii comparative timpurii între SES şi PES arată că există mai puţine pierderi tardive cu SES, deşi impactul asupra ratelor de revascularizare clinică variază. Consensul emergent este că, în cazurile de leziuni cu risc ridicat, pierderea tardivă este o problemă semnificativă şi se recomandă implantarea SES (Fig. 6-2).

ALTE DISPOZITIVE

Dispozitivele care îndepărtează materialul ateromatos sunt folosite ca adjuvanti în angioplastia coronariană. Aterectomia direcţională

Tabelul 6-2 Rezultate clinice şi angiografice în studiile randomizate cu stent cu eliberare de sirolimus versus paclitaxel

*Se referă la revascularizarea vasului ţintă.

F/U, urmărire; PES, stent cu eluţie de paclitaxel; SES, stent cu eluţie de sirolimus; TLR, revascularizarea leziunii ţintă.

Figura 6-2 Decizia de a implanta un stent metalic gol (BMS), un stent cu eluţie de medicament (DES) sau niciun stent depinde de dimensiunea vasului şi de perspectivele terapiei cu tienopiridină. PCI, intervenţie coronariană percutanată; PES, stent cu eluare de paclitaxel; SES, stent cu eluţie de sirolimus.

cateterul taie stenoza folosind o lamă rotativă, în timp ce aterectomia rotaţională abrazează şi pulverizează placa. Dispozitivele de protecţie embolică distală sunt poziţionate în aval de locul angioplastiei şi colectează materialul plăcii embolizante înainte ca acesta să ajungă la microvascularizaţia miocardică. Aterectomia cu extracţie transluminală, balonul de tăiere, trombectomia reolitică şi laserul cu excimer sunt utilizate mai rar în practica curentă. Iradierea intracoronariană (brahiterapie), un tratament obişnuit pentru restenoza în stent

în trecut, este acum rar utilizată odată cu apariţia stenturilor cu eluţie medicamentoasă (Fig. 6-3).

Aterectomie

Cateterul de aterectomie coronariană direcţională constă dintr-un cilindru metalic la capătul său distal care găzduieşte o lamă rotativă coaxială în formă de cupă. După mai multe tăieturi de aterectomie, majoritatea pacienţilor necesită angioplastie adjuvantă cu balon şi stentare pentru a obţine un rezultat angiografic optim. Îndepărtarea plăcii prin aterectomie direcţională poate produce un rezultat angiografic care este superior celui care poate fi obţinut prin PTCA, în special pentru leziunile care sunt excentrice, ostiale, restenotice sau asociate cu trombus intraluminal. perforare. Aterectomia direcţională este consumatoare de timp şi solicitantă din punct de vedere tehnic şi există o curbă substanţială de învăţare a operatorului. În schimb, stentarea nu necesită teci mari de acces vascular şi poate fi efectuată rapid şi relativ uşor. Aterectomia direcţională poate fi cea mai potrivită pentru anumite subseturi de leziuni mai puţin susceptibile de stentare, cum ar fi leziunile de bifurcaţie, stenozele ostiale sau restenoza în stent.

Cateterul de aterectomie rotaţională foloseşte un vârf abraziv care se roteşte rapid, sudat la capătul unui arbore de antrenare metalic flexibil pentru a şlefui lumenul intern al unei plăci aterosclerotice. Capătul distal al cateterului constă dintr-o freză metalică eliptică acoperită cu aşchii de diamant care se roteşte în timp ce este avansată lent peste placa aterosclerotică. Aterectomia rotaţională funcţionează teoretic pe principiul tăierii diferenţiale, prin care materialul rigid, cum ar fi placa de calciu sau fibrotică, este preferabil pulverizat mai degrabă decât componentele elastice ale peretelui arterial.98 Ca atare, această tehnică a fost recomandată în special pentru leziunile coronariene puternic calcificate, inelastice sau „nedilatabile", excentrice şi difuze. Complicaţiile aterectomiei rotaţionale includ „fluxul lent" care reflectă embolizarea distală, precum şi disecţia şi perforaţia coronariană. Indicaţia clinică pentru aterectomia rotaţională este, prin urmare, îmbunătăţirea ratelor de succes procedurale acute în anumite subseturi de leziuni coronariene care sunt slab potrivite pentru angioplastia cu balon, inclusiv vasele puternic calcificate, stenoze rigide nedilatabile, leziuni ostiale aortice sau ramificate şi stenoze de bifurcaţie.

Dispozitive de protecţie embolică

Embolizarea în aval a resturilor aterosclerotice este inevitabilă într-o oarecare măsură în timpul angioplastiei. O astfel de embolizare are ca rezultat creşterea fenomenului de nereflux, mionecroză postprocedurală şi disfuncţie microvasculară, toate acestea fiind asociate cu un rezultat mai slab pe termen lung. Un mare interes s-a concentrat recent asupra soluţiilor mecanice pentru această problemă provocatoare. Diferitele dispozitive de protecţie embolică (EPD) sunt poziţionate distal faţă de locul angioplastiei cu scopul de a colecta resturile înainte ca acestea să ajungă la microvasculatură. După procedură, EPD este îndepărtat împreună cu materialul care a fost interceptat. Cele două tipuri principale de design ale diferitelor EPD, fie în uz comercial, fie în dezvoltare, sunt filtrele şi baloanele de ocluzie. Sistemele pe bază de filtre sunt neocluzive şi păstrează fluxul sanguin prin porii

mici (~100 pm). Sistemele bazate pe ocluzie cu balon oclud temporar vasul distal urmat de aspirarea materialului ateromatos şi trombotic eliberat. Provocările legate de utilizarea EPD includ capacitatea de livrare a dispozitivului în cazuri de stenoză sau tortuozitate severă, absenţa unei zone de desfăşurare distală adecvată sau de „aterizare", prezenţa oricăror ramuri laterale între leziune şi dispozitiv (care ar putea primi resturile înainte de a ajunge la EPD), embolizarea iniţială cu manipularea firului înainte de plasarea EPD de colectare imperfectă şi

cu unele resturi scăpând dincolo de EPD şi în microvasculatură.

Angioplastia pe grefe de venă safenă degenerată (SVG) este asociată cu o sarcină semnificativă de embolizare şi, astfel, a servit ca un bun cadru de testare clinică pentru ipoteza că protecţia embolică distală ar îmbunătăţi rezultatele clinice. Studiul SAFER (angioplastie cu grefă de venă safenă) randomizată a randomizat 801 de pacienţi supuşi ICP pe un SVG la utilizarea dispozitivului de ocluzie cu balon PercuSurge GuardWire faţă de ghidajul standard. şi fenomenul fără reflux (3% versus 9%, P = 0,02) în comparaţie cu pacienţii de control. Studiul FilterWire EX Randomized Evaluation (FIRE) a comparat FilterWire cu GuardWire la 651 de pacienţi supuşi SVG PCI şi a demonstrat o incidenţă similară a evenimentelor cardiace adverse la 30 de zile.100 Aceste constatări au stabilit utilitatea protecţiei embolice distale în angioplastia de grefă venoasă. Încurajată de rezultatele studiului SAFER, utilizarea EPD în angioplastie pentru infarctul miocardic acut a fost evaluată în studiul Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) (n = 501). 73% din intervenţii în grupa de protecţie distală. Cu toate acestea, nu au existat diferenţe în ceea ce priveşte funcţia microvasculară (aşa cum a fost detectată prin rezoluţia segmentului ST), dimensiunea infarctului sau evenimentele cardiace adverse majore între cele două grupuri de tratament. Având în vedere că ICP primară pare să aibă un risc ridicat de embolizare distală, rezultatele studiului EMERALD sugerează că protecţia embolică nu are aceleaşi beneficii în ICP arterelor coronare native ca cele observate în angioplastia cu grefă venoasă. Este posibil, totuşi, ca îmbunătăţirile în designul dispozitivului să facă EPD o terapie benefică în angioplastia arterei coronare native.

O strategie alternativă pentru protecţia embolică este ilustrată de sistemul de protecţie embolică Proxis. Este primul sistem de protecţie embolică proximală cu un sistem de balonaspiraţie ocluzivă plasat în amonte de leziune. La umflarea balonului, fluxul sanguin în artera coronară este oprit temporar, urmat de aspirarea materialului care altfel ar putea emboliza cu angioplastia viitoare.

Radiaţia endovasculară

Brahiterapia intracoronariană adjuvantă implică plasarea de panglici de sârmă care emit beta sau gamma lângă leziune după tratamentul percutanat convenţional. După redilatarea restenozei în stent (ISR), brahiterapia reduce semnificativ riscul de recidivă ulterioară. În primul studiu randomizat pe 54 de pacienţi, brahiterapia cu un emiţător gamma a redus rata restenozei binare la 6 luni (17% faţă de 54%, P = 0,01),102, cu beneficiul susţinut timp

de 3 ani103 şi, respectiv, 5 ani.104 Brahiterapia coronariană folosind emiţător gamma este utilizată în mod rar, necesită timp îndelungat şi solicitant din punct de vedere tehnic - şi, prin urmare, este rar folosită. Studiul STents And Radiation Therapy (START) a randomizat 476 de pacienţi cu ISR la radiaţii beta (sistem Beta-Cath) comparativ cu placebo şi a documentat o rată redusă a restenozei angiografice în segmentele iradiate în braţul de tratament la 8 luni după PCI (24% faţă de 46%, P < 0,001, reducerea leziunii ţintă de 105% nu a fost ţintă). faţă de 22%, P = 0,008). Studiul Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stent Trial (INHIBIT) a evaluat eficacitatea sistemului GALILEO beta-emitting.106 Obiectivul principal al restenozei angiografice binare în segmentul stentat la 9 luni după PCI a fost redus cu 67% în braţul de tratament (P = 0,0001), iar necesarul de reducere a TLR nu a fost corespunzătoare. Efectul anti-proliferativ al brahiterapiei se datorează în mare parte unei întârzieri a vindecării post-PCI. Odată ce acest efect s-a disipat şi începe vindecarea (după 2-3 ani), procesul de hiperplazie neointimală se poate relua. Apariţia stenturilor cu eliberare de medicamente a făcut ca utilizarea brahiterapiei să fie destul de rară. Este important să recunoaştem, totuşi, că brahiterapia vasculară a fost primul tratament antiproliferativ eficient pentru restenoza în stent.

TEHNICI DE IMAGINIE INTRAVASCULARĂ

În ciuda îmbunătăţirilor în rezoluţia imagistică radiografică coronariană, rămân limitări inerente în utilizarea angiografiei ca mijloc de evaluare a morfologiei leziunilor coronariene şi a rezultatelor revascularizării percutanate. Angiografia coronariană vizualizează doar lumenul opacificat al

artera şi este astfel incapabil să evalueze structuri patologice din peretele vascular. Ateroscleroza substanţială se poate dezvolta înainte de o reducere a dimensiunilor luminale,107 un proces care nu poate fi desluşit prin evaluarea angiografică. Viziunea bidimensională oferită de angiografia coronariană este adesea inadecvată pentru a aprecia severitatea leziunilor excentrice sau complexe şi subestimează gradul de stenoză în prezenţa bolii coronariene difuze care se extinde în segmentele „normale” adiacente. Au fost astfel aplicate noi modalităţi în cadrul intervenţiei coronariene percutanate pentru a vizualiza mai precis peretele arterial şi lumenul vascular sau pentru a evalua semnificaţia funcţională a unei stenoze coronariene.

Măsurarea presiunii intracoronariane

Progresele tehnice au condus la dezvoltarea firelor de ghidare coronariene cu traductoare de presiune microminiaturizate, în stare solidă la vârfuri (Radi, Uppsala, Sweden and Endosonics, Rancho Cordova, CA), permiţând măsurarea gradienţilor de presiune de înaltă fidelitate pe o leziune coronariană cu aceeaşi platformă utilizată pentru livrarea dispozitivelor de intervenţie coronariană. Firul de presiune oferă o evaluare fiziologică a semnificaţiei funcţionale a unei stenoze coronariene prin derivarea unui parametru cunoscut sub numele de rezervă fracţională de flux (FFR). FFR este raportul dintre fluxul sanguin hiperemic maxim într-o arteră stenotică şi fluxul maxim care ar avea loc în absenţa unei stenoze. Acest indice este determinat de măsurători precise ale presiunilor proximale

şi distale de leziunea stenotică în timpul hiperemiei maxime induse de perfuzia de adenozină. Valoarea FFR în vasele normale este de 1,0, scăzând cu creşterea severităţii stenozei. O valoare de prag de 0,75 pentru FFR a fost corelată cu ischemia miocardică indusă de efort,108 un FFR >0,94 a fost asociat cu desfăşurarea optimă a stentului şi o valoare >0,90 cu un rezultat optim al angioplastiei cu balon.

Ultrasunete intravasculare

A existat o evoluţie rapidă a tehnologiei de miniaturizare a traductoarelor de înaltă frecvenţă pentru a permite imagistica cu ultrasunete din interiorul vascularizaţiei coronariene. Energia ultrasunetelor emisă de o sondă intraluminală pătrunde în peretele vascular, cu reflexii formate la interfeţele dintre componentele tisulare cu proprietăţi acustice diferite. Ecografia intravasculară (IVUS) produce astfel imagini în secţiune transversală de înaltă rezoluţie care nu numai că delimitează dimensiunile luminale absolute, ci şi extinderea şi structura plăcii aterosclerotice şi a peretelui arterial. S-a demonstrat că imaginile IVUS se corelează bine cu constatările histologice.109,110

IVUS a fost utilizat clinic pentru a identifica placa aterosclerotică inaparentă angiografic, a cuantifica dimensiunile luminale şi a caracteriza compoziţia leziunilor stenotice (placă moale, placă tare, calcifiere, tromb). Această tehnică a fost deosebit de utilă în evaluarea gradului de compromis luminal în leziunile care par a fi echivoce sau nedeterminate prin angiografie.111,112 IVUS a contribuit la înţelegerea mecanismelor angioplastiei cu balon113 şi a noilor intervenţii cu dispozitive114-116 şi a fost folosit clinic pentru a ghida şi evalua rezultatele acestor tehnici. Identificarea anumitor caracteristici morfologice prin ecografie poate prezice rezultatul intervenţiei percutanate117 şi poate ajuta la selectarea celui mai bun dispozitiv pentru a obţine un rezultat angiografic optim.118

Examinările IVUS în serie pot fi, de asemenea, efectuate în timpul procedurii de revascularizare pentru a evalua rezultatele intermediare şi pentru a ghida terapia intervenţională ulterioară. În urma revascularizării percutanate, IVUS oferă o estimare mai precisă a dimensiunilor luminale decât o face angiografia119 şi pare a fi cea mai sensibilă metodă pentru evaluarea completităţii dilatării leziunii, îndepărtarea plăcii sau desfăşurarea stentului şi pentru detectarea rupturii plăcii sau disecţia medială. Ghidarea IVUS în timpul implantării stentului este utilă în optimizarea zonei luminale postprocedurale şi poate reduce restenoza pe termen lung. În studiul CRUISE, aria luminală transversală după montarea stentului a fost mai mare în rândul pacienţilor a căror PCI a implicat ghidare IVUS comparativ cu ghidarea angiografică (medie 7,14 versus 6,25 mm2), cu o reducere semnificativă a incidenţei târzii a revascularizării vasului ţintă (8,5% faţă de 15,2%, P < 15,2%, incidenţă metaanatică a studiilor Liliana). iar 2972 de pacienţi au demonstrat că PCI ghidată de IVUS cu stentarea a fost asociată cu o rată mai mică de revascularizare a vasului ţintă la 6 luni (odds ratio 0,62, P < 0,0001) după procedură, comparativ cu o abordare ghidată angiografic.121

Măsurarea IVUS a volumului plăcii arterei coronare a fost utilizată pentru a evalua eficacitatea terapiei anti-aterosclerotice. În studiul „Inversarea aterosclerozei cu scădere

agresivă a lipidelor" (REVERSAL), o reducere mai mare a colesterolului LDL cu doze mari de atorvastatină, comparativ cu pravastatina, s-a corelat cu o întârziere mai mare a progresiei aterosclerozei, măsurată prin IVUS.

REZUMAT

În ultimul sfert de deceniu, dezvoltarea unor metode noi şi îmbunătăţite de revascularizare coronariană percutanată a condus la o extindere considerabilă a indicaţiilor pentru această tehnică şi la îmbunătăţiri ale rezultatelor imediate şi pe termen lung. Peste 800.000 de proceduri intervenţionale sunt efectuate în Statele Unite în fiecare an, depăşind numărul de operaţii de bypass. Deşi factorii de risc pentru complicaţiile acute şi restenoza pe termen lung influenţează cu siguranţă selecţia revascularizării percutanate versus chirurgicale pentru pacienţii individuali, angioplastia şi tehnologiile asociate dispozitivelor pot fi aplicate atunci când este cazul pacienţilor din toate grupele de vârstă, cu boală coronariană monovasală sau multivasală, cu funcţie ventriculară conservată sau afectată şi cu caracteristici ale leziunilor simple sau complexe. În mâinile operatorilor calificaţi şi în instituţiile cu experienţă, ratele de succes procedurale ar trebui să depăşească 98%, iar complicaţiile acute ale decesului, infarctului miocardic cu undă Q sau intervenţiei chirurgicale de bypass de urgenţă ar trebui să apară la mai puţin de 0,5% dintre pacienţi. Majoritatea pacienţilor trataţi prin revascularizare percutanată vor fi supuşi implantării de stent cu eliberare de medicament, cu aşteptarea unei rate de restenoză simptomatică de 5% care necesită revascularizare repetată a vasului ţintă în următoarele 9 luni. Evoluţiile viitoare în acest domeniu vor fi îndreptate către un management mai eficient al stenozelor coronariene dificile, cum ar fi ocluziile totale sau grefele de venă safenă degenerată, sau către modificarea răspunsurilor arteriale adverse trombotice, proliferative şi remodelante care conduc la restenoză pe termen lung.

Referinţe

Cournand AF, Ranges HS: Cateterizarea auriculei drepte la om. Proc Soc Exp Biol Med 1941;46:462-6.

Dotter CT, Judkins MP: Tratamentul transluminal al obstrucţiei arteriosclerotice: Descrierea unei noi tehnici şi raportul preliminar al aplicării acesteia. Tiraj 1964;30:654-70.

Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE: Dilatarea nonoperatorie a stenozei coronariene: angioplastie coronariană transluminală percutanată. N Engl J Med 1979;301: 61-8.

Goldman LE, Okrainec K, Eisenberg MJ, et al: Rezultate de şase luni după intervenţia coronariană percutanată cu leziuni simple şi multiple: rezultate din registrul ROSETTA. Can J Cardiol 2004;20:608-12.

Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, et al: Efectul unei doze de încărcare mare de clopidogrel asupra funcţiei trombocitelor la pacienţii supuşi plasării de stent coronarian. Heart 2001;85:92-3.

Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA şi colab.: Încărcarea cu clopidogrel cu eptifibatidă pentru a opri reactivitatea trombocitelor: Rezultatele studiului privind încărcarea cu clopidogrel cu eptifibatidă pentru a opri reactivitatea trombocitelor (CLEAR PLATELETS). Tiraj 2005;111:1153-9.

Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT şi colab.: Terapie antiplachetă orală dublă timpurie şi susţinută după intervenţia coronariană percutanată: un studiu controlat randomizat. J Am Med Assoc 2002;288:2411-20.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Efectele pretratamentului cu clopidogrel şi aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutanate: studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358:527-33.

McFadden EP, Stabile E, Regar E şi colab.: Tromboza tardivă în stenturile coronariene cu eluţie medicamentoasă după întreruperea terapiei antiplachetare. Lancet 2004;364:1519-21.

Investigatorii ESPRIT: Regim nou de dozare a eptifibatidei în implantarea planificată de stent coronarian (ESPRIT): un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet 2000;356:2037-44.

Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H şi colab.: Un studiu clinic de abciximab în intervenţia coronariană percutanată electivă după pretratamentul cu clopidogrel. N Engl J Med 2004;350:232-8.

Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H şi colab.: Studiu clinic randomizat al abciximab la pacienţii diabetici supuşi intervenţiilor coronariene percutanate elective după tratamentul cu o doză de încărcare mare de clopidogrel. Tiraj 2004;110: 3627-35.

Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al: Bivalirudin şi blocarea provizorie a glicoproteinei IIb/IIIa în comparaţie cu heparina şi blocarea planificată a glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenţiei coronariene percutanate. Procesul REPLACE-2. JAMA 2003;289:853-63.

Waller BF: Forma luminală coronară şi arcul peretelui liber de boală: Observaţii morfologice şi relevanţă clinică. J Am Coll Cardiol 1985;6:1100-1.

Schwartz RS, Edwards WD, Huber KC şi colab: Restnoza coronariană: perspective de soluţie şi noi perspective dintr-un model porcin. Mayo Clinic Proc 1993;68:54-62.

Roubin GS, King SBI, Douglas JSJ: Restenoza după angioplastie coronariană transluminală percutanată: experienţa Spitalului Universitar Emory. Am J Cardiol 1987;60: 39B-43B.

Strauss BH, Serruys PW, Bertrand ME şi colab.: Urmărirea angiografică cantitativă a stentului peretelui coronarian în vasele native şi grefe de bypass (experienţă europeană - martie 1986 până în martie 1990). Am J Cardiol 1992;69:475-81.

Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ şi colab.: Urmărire angiografică după plasarea unui stent de arteră coronară auto-expandabilă. N Engl J Med 1991;324:13-7.

Kahn JK, Hartzler GO: Frecvenţa şi cauzele eşecului cu angioplastia coronariană cu balon contemporan şi implicaţii pentru noile tehnologii. Am J Cardiol 1990;66:858-60.

Myler RK, Shaw RE, Stertzer SH şi colab.: Morfologia leziunilor şi angioplastia coronariană: experienţă şi analiză curentă. J Am Coll Cardiol 1992;19:1641-52.

Wong JB, Sonnenberg FA, Salem DN, Pauker SG: Revascularizarea miocardică pentru angina pectorală stabilă cronică: Analiza rolului angioplastiei coronariene transluminale percutanate pe baza datelor disponibile în 1989. Ann Int Med 1990;113:852-71.

Rosing DR, Cannon RDd, Watson RM şi colab.: Urmărire anatomică, funcţională şi clinică de trei ani după angioplastie coronariană transluminală percutanată de succes. J Am Coll Cardiol 1987;9:1-7.

Faxon DP, Ruocco N, Jacobs AK: Rezultatul pe termen lung al pacienţilor după angioplastia coronariană transluminală percutanată. Tiraj 1990;81:IV-9-IV-13.

Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W: Urmărire pe termen lung după angioplastia coronariană transluminală percutanată: experienţa timpurie din Zurich. N Engl J Med 1987;316:1127-32.

Kuntz RE, Piana R, Pomerantz RM şi colab: Schimbarea incidenţei şi gestionarea închiderii abrupte după intervenţia coronariană în noua era a dispozitivelor. Cathet Cardiovasc Diagn 1992;27:189-90.

Detre KM, Holmes DR, Holubkov R şi colab.: Incidenţa şi consecinţele ocluziei periprocedurale: Registrul de angioplastie coronariană transluminală percutanată a Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge din 1985-1986. Circulation 1990;82:739-50.

de Feyter PJ, van den Brand M, Jaarman GJ şi colab.: Ocluzie acută a arterei coronare în timpul şi după angioplastia coronariană transluminală percutanată: frecvenţă, predicţie, curs clinic, management şi urmărire. Circulation 1991;83:927-936.

Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG şi colab.: Închiderea bruscă a vasului care complică angioplastia coronariană: profil clinic, angiografic şi terapeutic. J Am Coll Cardiol 1992;19:926-35.

Lincoff AM, Topol EJ: Închiderea bruscă a vasului. În Topol E (ed): Manual de cardiologie intervenţională. Philadelphia. WB Saunders, 1999, pp. 163-87.

Piana R, Ahmed W, Chaitman B şi colab: Efectul închiderii abrupte tranzitorii a vasului în timpul angioplastiei de succes pentru angioplastia instabilă asupra rezultatului clinic la şase luni. J Am Coll Cardiol 1999;33:73-8.

Roubin GS, Douglas JS, King SB şi colab.: Influenţa dimensiunii balonului asupra succesului iniţial, complicaţiilor acute şi restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată:

Un studiu prospectiv randomizat. Circulation 1988;78: 557-65.

Nichols AB, Smith R, Berke AD şi colab.: Importanţa dimensiunii balonului în angioplastia coronariană. J Am Coll Cardiol 1989;13: 1094-1100.

Tenaglia AN, Quigley PJ, Kereiakes DJ, et al: Angioplastia coronariană efectuată cu umflare graduală şi prelungită folosind un cateter cu balon de perfuzie: succesul procedurii şi rata de restenoză. Am Heart J 1992;124:585-89.

Ohman EM, Marquis JF, Ricci DR şi colab.: O comparaţie randomizată a efectelor inflaţiei prelungite treptate versus standard a balonului primar asupra rezultatului timpuriu şi târziu: Rezultatele unui studiu clinic multicentric. Circulation 1994;89:1118-25.

Garbarz E, Farah B, Vuillemenot A şi colab.: „Salvare" abciximab pentru angioplastia coronariană transluminală percutanată complicată. Am J Cardiol 1998;82:800-3.

Vaitkus PT, Laskey WK: Eficacitatea terapiei trombolitice adjuvante în angioplastia coronariană transluminală percutanată. J Am Coll Cardiol 1994;24:1415-23.

Lincoff AM, Topol EJ: Închiderea bruscă a vasului. În Topol EJ (ed): Manual de cardiologie intervenţională. Philadelphia. WB Saunders, 1994:207-30.

Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC şi colab.: Restenoză după angioplastie coronariană transluminală percutanată: un raport al Registrului PTCA al Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. Am J Cardiol 1984;53:77C-81C.

Nobuyoshi M, Kimura T, Ohishi H şi colab.: Restenoză după angioplastie coronariană transluminală percutanată: observaţii patologice la 20 de pacienţi. J Am Coll Cardiol 1991;17:433-439.

Popma JJ, VanDenBerg EK, Dehmer G: Rezultatul pe termen lung al pacienţilor cu restenoză asimptomatică după angioplastia coronariană transluminală percutanată. Am J Cardiol 1988;62:1298-1299.

Bengtson JR, Mark DB, Honan MB şi colab.: Detectarea restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată electivă folosind testul pe bandă de alergare. Am J Cardiol 1990;65:28-34.

Hernandez RA, Macaya C, Iniguez A şi colab.: Rezultatul la mijlocul termenului al pacienţilor cu restenoză asimptomatică după angioplastia cu balon coronarian. J Am Coll Cardiol 1992;19:1402-9.

Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM şi colab.: Restenoză 1 până la 24 de luni după angioplastia cu balon coronarian cu succes clinic: un studiu de necropsie pe 20 de pacienţi. J Am Coll Cardiol 1591;17:58B-70B.

Post MJ, Borst C, Kuntz RE: Importanţa relativă a remodelării arteriale în comparaţie cu hiperplazia intimală în restrângerea lumenului după angioplastia cu balon: un studiu la iepure normal şi la microporcul Yucatan hipercolesterolemic. Circulation 1994;89:2816-21.

Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, şi colab: Diferenţele în mărirea vaselor compensatorii, nu formarea intimale, contează restenoza după angioplastie în modelul de iepure hipercolesterolemic. Circulation 1994;89:2809-15.

Mintz GS, Douek PC, Bonner RF şi colab.: Comparaţia cu ultrasunete intravasculare a leziunilor coronariene de novo şi restenotice. JACC 1993;21:118A.

Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG şi colab: Restenoza şi răspunsul neointimal proporţional la leziunea arterei coronare: Rezultate într-un model porcin. J Am Coll Cardiol 1992;19:267-74.

Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM şi colab.: Observaţii morfologice cu întârziere (>30 de zile) după angioplastia cu balon coronarian de succes clinic: o analiză a 20 de pacienţi cu necropsie şi o revizuire a 41 de pacienţi cu necropsie cu restenoză de angioplastie coronariană. Tiraj 1991;83:I-28-I-41.

Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al: Sindroame de ateroscleroză accelerată: Rolul leziunii vasculare şi proliferarea celulelor musculare netede. J Am Coll Cardiol 1990;15:1667-87.

Clowes AW, Schwartz SM: Semnificaţia migraţiei musculaturii netede în repaus în artera carotidă de şobolan rănită. Circ Res 1985;56:139-45.

Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J: O paradigmă pentru restenoză bazată pe biologia celulară: indicii pentru dezvoltarea de noi terapii preventive. J Am Coll Cardiol 1991;17:758-69.

Lindner V, Lappi DA, Baird A şi colab: Rolul factorului de creştere a fibroblastelor de bază în formarea leziunilor vasculare. Circulation Research 1991;68:106-13.

Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR şi colab.: Modele şi mecanisme de restenoză în stent: un studiu cu ultrasunete intravascular în serie. Circulation 1996;94:1247-54.

Mudra H, Regar E, Klauss V şi colab.: Urmărire în serie după desfăşurarea optimizată ghidată de ultrasunete a stenturilor Palmaz-Schatz: proliferare neointimă în stent fără răspuns semnificativ al segmentului de referinţă. Circulation 1997;95:363-70.

Kimura T, Nosaka H, Yokoi H şi colab.: Urmărirea angiografică în serie după implantarea stentului Palmaz-Schatz: Comparaţie cu angioplastia cu balon convenţional. J Am Coll Cardiol 1993;21:1557-63.

Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y şi colab.: Urmărire de trei ani după implantarea stentului metalic al arterei coronare. NEJM 1996;334:561-66.

Hirshfeld JW, Schwartz JS, Jugo R şi colab.: Restenoză după angioplastie coronariană: un model statistic multivariat pentru a lega variabilele leziunii şi procedurii cu restenoza. J Am Coll Cardiol 1991;18:647-56.

Ellis SG, Shaw RE, Gershony G şi colab.: Factori de risc, curs de timp şi efectul tratamentului pentru restenoză după angioplastia coronariană transluminală percutanată de succes a ocluziei totale cronice. Am J Cardiol 1989;63:897-901.

Lambert M, Bonan R, Cote G şi colab.: Angioplastie coronariană multiplă: un model pentru a discrimina factorii sistemici şi procedurali legaţi de restenoză. J Am Coll Cardiol 1988;12: 310-14.

Guiteras VP, Bourassa MG, David PR şi colab.: Restenoză după angioplastie coronariană transluminală percutanată de succes: experienţa Institutului de Inimă din Montreal. Am J Cardiol 1987;60:50B-5B.

Bertrand ME, Lablanche JM, Fourrier JL şi colab.: Relaţia cu restenoza după angioplastia coronariană transluminală percutanată cu vasomoţiunea segmentului arterial coronar dilatat. Am J Cardiol 1989;63:277-81.

Kutryk M, Serruys P: Stenting. În Topol EJ (ed.): Comprehensive Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp. 2307-38.

Sawada Y, Nosaka H, Kimura T, Nobuyoshi M: STRESS/BENESTENT echivalent vs. leziuni neechivalente [rezumat]. J Am Coll Cardiol 1996;27:252A.

Mikhail GW, Airoldi F, Tavano D şi colab.: Utilizarea stenturilor cu eluare de medicamente în boala cu un singur şi mai multe vase: Rezultatele dintr-o experienţă cu un singur centru. Heart 2004;90:990-4.

Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, şi colab.: O comparaţie a implantării de stent extensibil cu balon cu angioplastia cu balon la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 1994;331:489-95.

Fischman DL, Leon MB, Baim DS şi colab.: O comparaţie randomizată a plasării de stent coronarian şi a angioplastiei cu balon în tratamentul bolii coronariene. N Engl J Med 1994;331:496-501.

Versaci F, Gaspardone A, Tomai F şi colab.: O comparaţie a stentării arterei coronare cu angioplastia pentru stenoza izolată a arterei coronare descendente anterioare stângi proximale.

N Engl J Med 1997;1997:817-22.

Erbel RE, Haude M, Hopp HW şi colab.: Stentarea arterei coronare în comparaţie cu angioplastia cu balon pentru restenoză după angioplastia iniţială cu balon. NEJM 1998;339:1672-78.

Savage MP, Douglas JS, Fischman DL şi colab: Plasarea stentului în comparaţie cu angioplastia cu balon pentru grefele de bypass coronarian obstrucţionate. NEJM 1997;337:740-7.

Rubartelli P, Niccoli L, Verna E şi colab: Implantarea de stent versus angioplastia cu balon în ocluziile coronariene cronice. J Am Coll Cardiol 1998;32:90-6.

Sirnes P, SG, Myreng Y, Molstad P, et al: Stenting in chronic coronary occlusion (SICCO): Un studiu randomizat, controlat de implantare de stent adăugat după angioplastie cu succes. J Am Coll Cardiol 1996;28:1444-51.

Serruys PW, van Hout B, Bonnier H şi colab.: Comparaţie randomizată a implantării stenturilor acoperite cu heparină cu angioplastie cu balon la pacienţi selectaţi cu boală coronariană (Benestent II). Lancet 1998;352:673-81.

Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ şi colab: Beneficii clinice complementare ale stentării arterei coronare şi blocarea receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa trombocitelor. N Engl J Med 1999;341:319-27.

Rankin J, Spinelli J, Carere R şi colab.: Rezultat clinic îmbunătăţit după utilizarea pe scară largă a stentului arterei coronare în Canada. N Engl J Med 1999;341:1957-65.

Baim D, Levine M, Leon M: Managementul restenozei în cadrul stentului coronarian Palmaz-Schatz (experienţa multicentrică din SUA). Am J Cardiol 1993;71:364-6.

Yokoi H, Kimura T, Nobuyoshi M: Restnoza cu stent coronarian Palmaz-Schatz: model şi management [rezumat]. J Am Coll Cardiol 1994;23:117A.

Eltchaninoff E, Koning R, Tron C şi colab.: Angioplastie cu balon pentru tratamentul restenozei coronariene în stent: rezultate imediate şi rata de restenoză recurentă angiografică la 6 luni. JACC 1998;32:980-4.

Hilegass WB, Ohman EM, Leimberger JD, Califf RM: O metaanaliză a studiilor randomizate cu antagonişti de calciu pentru a reduce restenoza după angiopolastie coronariană. Am J Cardiol 1994;73:835-9.

Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, şi colab.: Stent cu eluţie de sirolimus sau stent cu eluţie de paclitaxel vs. angioplastie cu balon pentru prevenirea recurenţelor la pacienţii cu restenoză coronariană în stent: un studiu controlat randomizat. JAMA 2005;293: 165-71.

Sousa JE, Costa MA, Sousa AG şi colab.: Urmărire cu ultrasunete angiografică şi intravasculară de doi ani după implantarea de stenturi cu eluţie de sirolimus în arterele coronare umane. Tiraj 2003;107:381-3.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al: O comparaţie randomizată a unui stent cu eluţie de sirolimus cu un stent standard pentru revascularizarea coronariană. N Engl J Med 2002;346:1773-80.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ şi colab: Stenturi cu eluţie de sirolimus versus stenturi standard la pacienţii cu stenoză într-o arteră coronară nativă. N Engl J Med 2003;349:1315-23.

Schofer J, Schluter M, Gershlick AH şi colab.: Stenturi cu eluţie de sirolimus pentru tratamentul pacienţilor cu leziuni aterosclerotice lungi în arterele coronare mici: studiu controlat dublu-orb, randomizat (E-SIRIUS). Lancet 2003;362:1093-9.

Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al: Studiul canadian al stentului cu eluţie de sirolimus în tratamentul pacienţilor cu leziuni de novo lungi în arterele coronare native mici (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol 2004;43:1110-5.

Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al: Utilizarea nerestricţionată a stenturilor cu eluţie de sirolimus în comparaţie cu implantarea convenţională de stenturi goale în „lumea reală:" registrul Stent cu eluţie de rapamicină evaluat la Spitalul de Cardiologie Rotterdam (CERCETARĂ). Tiraj 2004;109:190-5.

Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al: TAXUS I: Rezultate de şase şi douăsprezece luni dintr-un studiu randomizat, dublu-orb, pe un stent cu eliberare lentă de paclitaxel pentru leziuni coronariene de novo. Tiraj 2003;107:38-42.

Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al: Studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea stenturilor cu eliberare de paclitaxel pe bază de polimeri cu eliberare lentă şi moderată pentru leziunile arterei coronare. Tiraj 2003;108:788-94.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA şi colab.: Un stent pe bază de polimeri, cu eliberare de paclitaxel la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 2004;350:221-31.

Stone GW, Ellis SG, Cannon L şi colab.: Rezultatele stentului Taxus pe bază de polimeri, cu eluţie de paclitaxel, în leziuni complexe: Principalele rezultate clinice şi angiografice din studiul randomizat pivot Taxus-V. Prezentat la Colegiul American de Cardiologie Scientific Sessions, 6 martie 2005, Orange County Convention Center, Orlando, Florida.

Morice MC, Serruys P, Colombo A, şi colab: Rezultatul de opt luni al studiului de realitate: o comparaţie cap-la-cap multicentrică prospectivă randomizată a stentului cu eluţie de sirolimus (Cypher) şi stentul cu eluţie de paclitaxel (Taxus). Prezentat la Colegiul American de Cardiologie Scientific Sessions, 6 martie 2005, Orange County Convention Center, Orlando, Florida.

Windecker S, Remondino A, Eberli FR şi colab: Stenturi cu eluţie de sirolimus şi paclitaxel pentru revascularizarea coronariană.

N Engl J Med 2005;353:653-62.

Dibra A, Kastrati A, Mehilli J şi colab.: Stenturi cu eluţie de paclitaxel sau sirolimus pentru a preveni restenoza la pacienţii diabetici. N Engl J Med 2005;353:663-70.

Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, et al: O comparaţie prospectivă randomizată între stenturile paclitaxel şi sirolimus în lumea reală a cardiologiei intervenţionale: studiul TAXi. J Am Coll Cardiol 2005;45:308-11.

de Lezo JS, Medina A, Pan M şi colab.: Stent cu eluţie de medicamente pentru leziuni complexe: Ultimele date angiografice din studiul CORPAL randomizat cu rapamicina versus paclitaxel [rezumat]. J Am Coll Cardiol 2005;45 (Suppl A):75A.

Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et al: Stenturi cu eluţie de sirolimus vs. stenturi cu eluţie de paclitaxel la pacienţii cu boală coronariană: Meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA 2005;294:819-25.

Hinohara T, Rowe MH, Robertson GC şi colab: Efectul caracteristicilor leziunii asupra rezultatului aterectomiei coronariene direcţionale. J Am Coll Cardiol 1991;17:1112-20.

Ellis SG, DeCesare NB, Pinkerton CA, et al: Relaţia dintre morfologia stenozei şi prezentarea clinică cu rezultatele procedurale ale aterectomiei coronariene direcţionale. Circulation 1991;84:644-53.

Ahn SS, Auth D, Marcus DR, Moore WS: Îndepărtarea leziunilor ateromatoase focale prin aterectomie rotativă de mare viteză ghidată angioscopic. J Vasc Surg 1988;7:292-99.

Baim DS, Wahr D, George B şi colab.: Studiu randomizat al unui dispozitiv de protecţie embolic distal în timpul intervenţiei percutanate a grefelor de bypass aorto-coronar din vena safenă. Tiraj 2002;105:1285-90.

Stone GW, Rogers C, Hermiller J, şi colab.: Comparaţie randomizată a protecţiei distale cu un cateter pe bază de filtru şi un sistem de ocluzie şi aspiraţie cu balon în timpul intervenţiei percutanate a grefelor de bypass aortocoronar de venă safenă bolnavă. Circulation 2003;108:548-53.

Stone GW, Webb J, Cox DA şi colab.: Protecţia microcirculatorii distale în timpul intervenţiei coronariene percutanate în infarctul miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: un studiu controlat randomizat. JAMA 2005;293:1063-72.

Teirstein P, Massullo V, Jani S şi colab.: Radioterapie pe bază de cateter pentru a inhiba restenoza după stentarea coronariană. N Engl J Med 1997;336:1697-1703.

Teirstein P, Massullo V, Jani S şi colab.: Urmărire clinică şi angiografică de trei ani după radiaţii intracoronare. Rezultatele unui studiu clinic randomizat. Tiraj 2000;101:360-5.

Grise MA, Massullo V, Jani S şi colab.: Urmărire clinică de cinci ani după radiaţii intracoronare: Rezultatele unui studiu clinic randomizat. Circulation 2002;105:2737-40.

Gruberg L, Waksman R: Radiaţii intravasculare pentru prevenirea recurenţei restenozei în arterele coronare. Expert Opin Investig Drugs 2001;10:891-907.

Waksman R, Raizner AE, Yeung AC şi colab.: Utilizarea radiaţiei beta intracoronare localizate în tratamentul restenozei în stent: trial controlat randomizat INHIBIT. Lancet 2002;359:551-7.

Glagov S, Weisenberg E, Zarins C şi colab: Mărirea compensatorie a diferitelor artere aterosclerotice umane. N Engl J Med 1987;316:1371-5.

Pijls N, De Bruyne B, Peels K şi colab: Măsurarea rezervei de flux fracţional pentru a evalua severitatea funcţională a stenozelor coronariene. N Engl J Med 1996;334:1703-8.

Nishimura R, Edwards W, Warnes C şi colab.: Imagistica cu ultrasunete intravasculare: validare in vitro şi corelaţie patologică. J Am Coll Cardiol 1990;16:145-54.

Bartorelli A, Neville R, Keren G şi colab: Imagistica cu ultrasunete intravasculară in vitro şi in vivo. Eur Heart J 1992;13:102-8.

White C, Ramee S, Collins T şi colab.: Angiografia coronariană ambiguă: utilitatea clinică a ultrasunetelor intravasculare. Cathet Cardiovasc Diagn 1992;26:200-3.

Isner J, Rosenfield K: Ajunge cu călătoria fantastică: va plăti IVUS în Peoria? Cathet Cardiovasc Diagn 1992;26:192-9.

Honye J, Mahon DJ, Jain A, et al: Efectele morfologice ale angioplastiei cu balon coronarian in vivo evaluate prin imagistica cu ultrasunete intravasculare. Circulation 1992;85:1012-25.

Kovach JA, Mintz GS, Pichard AD şi colab: Caracterizarea secvenţială cu ultrasunete intravasculare a mecanismelor de aterectomie rotaţională şi angioplastie cu balon adjunct.

J Am Coll Cardiol 1993;22:1024-32.

Tenaglia AN, Buller CE, Kisslo KB şi colab.: Mecanisme de angioplastie cu balon şi aterectomie coronariană direcţională, evaluate prin ultrasunete intracoronar. J Am Coll Cardiol 1992;20:682-91.

Honye J, Mahon D, Nakamura S, et al: Imagistica cu ultrasunete intravasculare după angioplastia cu laser excimer. Cathet Cardiovasc Diagn 1994;32:213-22.

Hodgson J, Reddy K, Suneja R şi colab.: Imagistica cu ultrasunete intracoronarian: corelaţia morfologiei plăcii cu angiografia, sindromul clinic şi rezultatele procedurale la pacienţii supuşi angioplastiei coronariene. J Am Coll Cardiol 1993;21:35-44.

Mintz G, Pichard A, Kovach J şi colab.: Impactul imagistică cu ultrasunete intravasculare preintervenţie asupra strategiilor de tratament transcateter în boala coronariană. Am J Cardiol 1994;73:423-30.

De Sheerder I, De Man F, Herregods M şi colab.: Ultrasunete intravasculare versus angiografie pentru măsurarea diametrelor luminale în arterele coronare normale şi bolnave. Am Heart J 1994;127:243-51.

Fitzgerald P, Hayase M, Mintz G şi colab.: CRUISE: Ecografia intravasculară de rutină poate influenţa extinderea stentului? Analiza rezultatelor [rezumat]. J Am Coll Cardiol 1998;31:396A.

Casella G, Klauss V, Ottani F şi colab.: Impactul stentului ghidat cu ultrasunete intravascular asupra rezultatului clinic pe termen lung: o meta-analiză a studiilor disponibile care compară stentarea ghidată cu ultrasunete intravascular şi ghidată angiografică. Catheter Cardiovasc Interv 2003;59:314-21.

Capitolul 7

Tratament cu stenturi cu eliberare de medicamente

George D. Dangas

CUPRINS CAPITOLUL

Sistem de stent cu eliberare de medicamente 135

Rezultatele principalelor studii clinice ale aprobate

DES 135

Utilizarea clinică a DES la diferiţi pacienţi şi clinice

Subseturile 143

Restenoză în stent 147

DES Tromboza 148

Terapie farmacologică adjuvantă

Direcţii viitoare 152

Deoarece simptomele de la stenozele coronariene sunt legate de plăcile dintr-o arteră coronară, un tratament aplicat local este o abordare terapeutică rezonabilă. Deşi implantarea stentului coronarian a fost introdusă pentru a preveni recul şi remodelarea arterială (contracţie) după angioplastia cu balon, majoritatea abordărilor de terapie medicală adjuvantă rămân sistemice. Cele mai de succes terapii sistemice implică anticoagularea şi prevenirea primară/secundară a bolii coronariene, în timp ce terapiile sistemice care vizează restenoză nu au avut succes. Sistemele de stent cu eluţie de medicament au realizat cu succes posibilitatea de a combina suportul mecanic (stent) şi livrarea locală de medicamente pentru tratamentul bolii coronariene.

SISTEM STENT CU ELUTARE DE MEDICAMENTE

Stent-ul cu eluţie de droguri (DES) este o unitate mecanică şi farmacologică integrată pentru tratamentul local al bolii coronariene. Stentul metalic oferă scheletul necesar pentru a preveni reculul vasului şi remodelarea nefavorabilă1, în timp ce medicamentul eluat urmăreşte să limiteze proliferarea neointimală, deşi pot coexista şi alte mecanisme (Tabelul 7-1).

De obicei, medicamentul este eluat dintr-un polimer care este înfăşurat în jurul unei suprafeţe metalice. Deşi se pot realiza şi tipuri alternative de eluare a medicamentelor, sistemele DES aprobate şi cel mai bine studiate îşi eliberează agenţii bioactivi din polimeri încapsulaţi, elastomerici, neerozivi şi biostabili. Polimerul limitează, în anumite moduri, flexibilitatea stentului în sine, făcând astfel livrarea unui DES în interiorul unei artere coronare mai solicitantă din punct de vedere tehnic decât cu un stent identic de metal goale. În plus, polimerul poate duce la un proces inflamator local târziu, deoarece nu este dizolvat imediat după eluarea medicamentului.

REZULTATELE PRINCIPALELOR TESTURI CLINICE ALE DES

În prezent, există trei sisteme DES care sunt utilizate pe scară largă după aprobare pentru uz uman. În general, rezultatele au fost remarcabil de consistente între sistemele DES şi populaţiile de pacienţi. De obicei, fiecare DES a fost supus mai întâi unui mic studiu clinic de leziuni izolate aproape ideale, urmat de studii clinice la pacienţii cu leziuni de complexitate crescândă. În cele din urmă, datele de registru neselectate (aşa-numitele „lumea reală”), analizele de subseturi şi studiile comparative între DES au completat bogăţia de cunoştinţe de cercetare clinică în domeniul DES. Pe scurt, peste 10.000 de pacienţi au fost studiati în cadrul acestui subiect medical.

Stent cu eluare de sirolimus

Stentul cu eluţie de sirolimus (Cypher) a fost primul care a fost aprobat la nivel mondial. Experienţa de investigare First-In-Man (FIM) cu acest DES a fost iniţiată în decembrie 1999

şi o urmărire clinică şi angiografică de 4 ani a confirmat siguranţa, eficacitatea şi durabilitatea rezultatelor clinice (Fig. 7-1).2 Atunci când a fost evaluată într-un cadru multicentric, acest DES a atins un „zero" absolut remarcabil pentru pierderea iniţială a evenimentului: %0 mm. restenoza, revascularizarea vasului ţintă 0% repetat şi tromboza stent 0%.3,4 Astfel de observaţii au fost destul de noi pentru specialitatea de cardiologie intervenţională care a fost obişnuită de mulţi ani cu rezultate negative în ceea ce priveşte prevenirea restenozei la oameni cu agenţi şi dispozitive multiple, în ciuda datelor promiţătoare pe animale şi a rezultatelor clinice pilot pozitive. Această inaugurare a „revoluţiei" DES a stabilit un nivel ridicat de interes pentru rezultatele clinice ulterioare cu acest şi alte sisteme DES (Tabelul 7-2).1,5-13.

Lecţii tehnice de la Sirolimus-Eluting

Studii de stent

Studiul pivot randomizat multicentric a confirmat suprimarea profundă a proliferării neointimale (pierderea medie tardivă a lumenului <0,1 mm, restenoză <10%) cu sirolimus DES.5 Tromboza stentului şi dezvoltarea tardivă a anevrismului au fost rare. Rezultatele au fost excelente în zona stentului, dar nu atât de remarcabile în zona imediată peri-stent (adică, când s-au luat în considerare 5 mm proximal şi distal faţă de marginea stentului). Observaţia importantă a fost făcută că predilaţia cu balon ar fi putut cauza un grad de leziune la zonele arteriale care nu sunt acoperite în cele din urmă cu un DES. Acest tip de „rătăcire geografică" ar putea duce într-adevăr la zone arteriale rănite care au fost astfel predispuse la proliferarea neointimală, dar nu au primit.

tratament cu medicamentul eluat. Această observaţie clinică a confirmat, de asemenea, difuzia neglijabilă a medicamentului în jurul DES.

Ca urmare a acestei observaţii, a fost dezvoltat un nou protocol de desfăşurare a DES care a inclus o atenţie deosebită pentru a acoperi cu un DES fiecare parte arterială care a fost rănită în timpul predilaţiei balonului şi, de asemenea, pentru a limita predilaţia balonului la cel mai scurt balon posibil, pentru a evita alunecarea în timpul umflarii şi chiar ia în considerare implantarea directă a DES fără predilaţie. Într-adevăr, rezultatele clinice obţinute în aceste studii ulterioare6-8 au confirmat că, odată cu respectarea protocolului de implantare subliniat, atât segmentul intra-stent, cât şi segmentul arterial persistent dezvoltă o proliferare neointimală minimă. Sprijin suplimentar pentru acoperirea întregului segment a fost oferit de creşterea foarte minoră (de fapt aproape zero în mai multe analize), documentată pe scară largă, a restenozei cu lungimea crescută a DES implantat. Tehnica de

implementare a DES a fost dezvoltată după primele studii cu eluţie de sirolimus şi a fost recomandată de atunci pentru toate DES

Stent cu eluare pe bază de paclitaxel-polimer

Ambele formulări cu eliberare lentă şi moderată ale sistemului DES de paclitaxel au intrat în studiile umane (Tabelul 7-3),14-19, dar procesul de dezvoltare s-a concentrat în cele din urmă pe formularea cu eliberare lentă DES, care a fost al doilea DES care a fost aprobat pentru uz uman, la aproximativ 1 an de la aprobarea stentului cu eluţie de sirolimus. În toate studiile clinice cu acest stent, tehnica de desfăşurare a impus acoperirea completă a segmentului de leziune, aşa cum a fost descris mai devreme. În multe studii clinice, stent-ul TAXUS-SR s-a dovedit a fi sigur şi a avut semnificativ mai puţine restenoză şi rate de revascularizare repetată decât un stent identic fără metal. În general, scăderea revascularizării repetate a fost cea mai consistentă constatare cu stentul TAXUS în comparaţie cu stent-ul identic cu metal goale în studiile efectuate (3% până la 6% proceduri de revascularizare repetă, 5% până la 8% restenoză cu DES, ambele în scădere de la 11% la 12% şi 24% la 27% cu control).

sisteme.

respectiv stenturi).

Stenturi cu eliberare de medicamente

Figura 7-1 A, Rezultatele FIM pe 4 ani ale stenozei cu diametru după stent cu eluţie de sirolimus. B, Exemplu ecografic de permeabilitate arterială de 4 ani. FIM, primul la om. (A, redesenat din Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al: Urmărirea de patru ani cu ultrasunete angiografice şi intravasculară a pacienţilor trataţi cu stenturi cu eluţie de sirolimus. Circulation 2005;111:2326-29.)

B

Comparaţia DES şi implicaţia clinică a pierderii tardive de lumen

Deşi ambele DES aprobate cu eluţia de sirolimus şi paclitaxel au redus rata restenozei binare (definită ca stenoză cu diametru > 50% la urmărire) şi frecvenţa procedurilor repetate la segmentul arterial tratat, valorile pierderii tardive de lumen după fiecare DES au diferit semnificativ (Tabelul 7-4). 0,1 mm până la 0,2 mm, deşi nu s-a apropiat niciodată de zero cu stentul cu eluţie de paclitaxel. Cu paclitaxel DES, pierderea tardivă de lumen a variat de la 0,25 mm la 0,55 mm; această valoare este încă semnificativ mai mică decât valorile de 0,8 mm până la 1,0 mm observate în mod obişnuit după implantarea stentului cu metal goale.

Această observaţie a fost intrigantă, deoarece o pierdere mai mare de lumen tardiv nu a fost asociată în mod clar cu o creştere a restenozei şi a evenimentelor clinice,27 implicând astfel două posibilităţi: (1) o diferenţă încă dezlegată în restenoză şi revascularizare repetată care ar putea fi descoperită prin studii clinice dedicate; sau (2) o distribuţie uniformă a unui strat subţire de ţesut neointimal în interiorul stentului care eliberează paclitaxel, care ar putea fi fie progresivă în timp şi în cele din urmă să producă restenoză tardivă şi evenimente clinice sau să stagneze în timp - inofensiv din punct de vedere clinic şi chiar protector împotriva contactului nedorit al DES cu lumenul arterial.

O serie de studii cap-la-cap ale celor două tipuri de stent au fost efectuate în încercarea de a investiga prima posibilitate enumerată în paragraful precedent.20-26,28 Toate aceste studii au confirmat fără echivoc pierderea târzie de lumen semnificativ mai mică cu stentul cu eluţie de sirolimus. În ceea ce priveşte restenoza binară şi evenimentele clinice recurente, rezultatele nu au fost atât de clare. Deşi în fiecare studiu atât ratenoza, cât şi ratele evenimentelor clinice au fost aritmetic mai mici cu stentul cu eluţie de sirolimus, nu toate

studiile au produs reduceri semnificative statistic ale evenimentelor. Cele mai puternice rezultate s-au arătat într-o dublă

Textul continuă la pagina 143.

Tabelul 7-2 Studii cu stent cu eliberare de medicament sirolimus (DES).

MERGE

00

Boala cardiacă ischemică

Tabelul 7-2 Studii cu stent cu eliberare de medicament sirolimus (DES)—continuare

Prezentat de Neumann FJ, EURO-PCR,

Paris, Franța,

2004

BMS, stent metalic gol; MACE, evenimente cardiace adverse majore; Ml, infarct miocardic; NA, nu este disponibil; RCT, studiu clinic randomizat; TLR, revascularizarea leziunii țintă; TVF, defectarea navei țintă; TVR, revascularizarea vaselor țintă.

Consultați Tabelul 7-2 pentru definițiile acronimelor.

Boala cardiacă ischemică

Tabelul 7-4 Studii Cypher versus TĂXUS

a continuat

Tratament cu stenturi cu eliberare de medicamente I 141

Tabelul 7-4 Studii Cypher versus TĂXUS—continuare

Consultaţi Tabelul 7-2 pentru definiţiile acronimelor.

studiu de centru care a inclus o populaţie în mare măsură neselectată (angină electivă, stabilă/instabilă şi infarct miocardic acut cu puţine restricţii de leziune)24; întrucât rezultatele mai puţin semnificative au apărut într-un studiu multicentric privind acuitatea clinică şi complexitatea leziunii mai puţine (Marie-Claude Morice, prezentare orală, ACCIS, 6 martie 2005, Orlando, FL). Dacă aceste fapte susţin cu adevărat opţiunea 1 – descrisă mai devreme – rămâne de verificat în studii mai mari.

În plus, în absenţa unor studii ample cu urmăriri angiografice sistematice şi periodice pe termen lung, este, de asemenea, imposibil să se emită o opinie definitivă cu privire la progresul disparităţii pierderii tardive de lumen între cele două tipuri de DES. Incidenţa evenimentelor clinice legate de vasul ţintă în timpul fazei de urmărire pe termen lung (dincolo de evaluarea obiectivului primar) a tuturor studiilor DES va fi utilizată ca un surogat clinic important atunci când va deveni disponibil.

Stenturi cu eluare de zotarolimus

Al treilea DES aprobat pentru uz uman în Europa este zotarolimus încapsulat în fosforilcolină (cunoscut şi ca ABT-578) stent din aliaj de cobalt cu eluţie (Endeavour Stent, Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA).

Rezultatele clinice cu stent zotarolimus (Tabelul 7-5)29,30 au indicat (1) siguranţă favorabilă cu rate foarte scăzute de tromboză a stentului; (2) restenoză mai scăzută şi reintervenţie a leziunii ţintă condusă clinic decât un stent identic cu metal goale; (3) pierdere de lumen tardivă semnificativ mai mare (0,5 până la 0,6 mm) decât stentul cu eluţie de sirolimus; (4) rată similară de reintervenţie a leziunii ţintă cu stentul cu eluţie de sirolimus; şi (5) succes tehnic îmbunătăţit (probabil datorită preluării îmbunătăţite a stentului) şi evenimente periprocedurale mai scăzute (posibil legate de proceduri mai uşoare din punct de vedere tehnic cu un stent mai livrabil, mai puţin compromis de ramuri laterale sau ambele). Studii ample în desfăşurare investighează diferenţele dintre stent-ul cu eluare pe bază de polimeri de paclitaxel şi rezultatele clinice atunci când sunt implantate la pacienţi cu risc mai mare şi la subseturi de leziuni.

Observaţiile făcute cu acest DES subliniază importanţa clarificării implicaţiilor clinice ale pierderii tardive de lumen după plasarea DES.27 Diferenţele descrise între sirolimus şi sistemele DES aprobate de paclitaxel par a fi reproduse în mod similar de un nou DES care utilizează un analog de sirolimus. Prin urmare, suprimarea profundă a pierderii tardive cu stentul cu eluţie de sirolimus poate fi legată în mod special de compusul specific (spre deosebire de clasa sa chimică) sau de o combinaţie foarte unică şi foarte importantă de structura polimerului şi cinetica de eliberare a medicamentului. Este de remarcat faptul că un DES cu pierdere tardivă de 0,6 mm încă produce reduceri importante ale restenozei şi evenimentelor recurente în comparaţie cu un stent metalic cu pierdere tardivă de 0,5 mm până la 0,6 mm, în acelaşi timp că efectul său clinic nu este net inferior unui alt DES care are o pierdere tardivă de aproximativ 0,1 până la 0,2 mm. Modelarea matematică minuţioasă după cumularea datelor angiografice şi clinice din toate studiile DES, precum şi studiile dedicate cu urmărire angiografică periodică, pot face lumină asupra acestui fenomen. Imagistica coronariană neinvazivă cu tomografie computerizată cu capacitate îmbunătăţită de imagistică în stent poate permite efectuarea de studii cu angiografie coronariană în serie şi urmărirea clinică orbită la rezultatele angiografice.

Un alt stent cu eluţie de zotarolimus compus din tantal şi oţel inoxidabil într-un design cu trei straturi şi încapsulat cu un strat de fosforilcolină modificat a fost utilizat în studiile clinice — acele rezultate sunt în aşteptare.1

UTILIZARE CLINICĂ A DES ÎN DIFERITE SUBSEURI CLINICE DE PACIENŢI

DES au fost utilizate în principal la pacienţi şi subseturi de leziuni selectate înainte de aprobarea de reglementare, care este acordată pentru o indicaţie destul de restrânsă - una care nu reprezintă mai mult de 10% din leziunile tratate în cardiologia intervenţională contemporană. Prin urmare, acumularea treptată a rezultatelor din „lumea reală" în tipuri de pacienţi şi leziuni neselectate a fost considerată istoric ca fiind foarte importantă pentru extinderea aplicaţiilor clinice ale noilor dispozitive intervenţionale. Astfel de date au fost deosebit de importante în domeniul DES din cauza aşteptărilor foarte mari ale cardiologilor intervenţionali de la siguranţa şi eficacitatea remarcabile a tratamentului DES arătate în studiile de pre-aprobare.1

În general, fiecare dispozitiv intervenţional are rezultate oarecum mai puţin favorabile atunci când este aplicat în „lumea reală", în funcţie de complexitatea dispozitivului, de curba de învăţare pentru utilizarea sa şi de frecvenţa utilizării acestuia. DES au fost utilizate cu frecvenţă ridicată (şi în creştere) şi au o curbă de învăţare scurtă (deşi finită). Am descris deja revizuirea rapidă a tehnicii de implantare DES după primul studiu multicentric cu stent cu eliberare de sirolimus. Dacă această problemă nu ar fi fost rezolvată atât de repede, o serie de studii prospective DES şi multe serii din „lumea reală" ar fi fost afectate de această problemă.

Performanţa DES în „lumea reală" a fost destul de satisfăcătoare, deşi nu la fel de eficient ca în studiile randomizate de preaprobare. O analiză detaliată a performanţei DES în fiecare pacient şi subgrup de leziuni depăşeşte sfera acestui capitol, dar vor fi evidenţiate

subseturile de pacienţi DES cu cea mai mare importanţă clinică sau cele care sunt deosebit de problematice în comparaţie cu tratamentul cu stent fără metal.

Subseturi de leziuni cu risc ridicat

Subseturile de leziuni care au fost dificil de tratat cu succes cu stenturi metalice sunt leziunile lungi, 6,31 leziunile ostiale,32-34 şi cele din vase mici.26,35,36 Tratamentul oricăruia dintre aceste tipuri de leziuni cu DES a fost net superior stenturilor metalice goale. În tratarea leziunilor lungi, operatorul ar trebui să asigure o acoperire completă a leziunii, deoarece „penalizarea restenozei" nu mai este proporţională cu lungimea stentului atunci când este utilizat un DES.37-40 În special în vasele cu un diametru mic de lumen de referinţă, DES cu pierdere foarte mică de lumen târziu poate fi mai util deoarece pierderea tardivă se poate corela mai strâns cu restenoza binară a vaselor mici. Apoziţia şi expansiunea completă sunt întotdeauna importante pentru implantarea DES, dar sunt de o importanţă deosebită în leziunile ostiale datorită şansei mai mari de disparitate de dimensiune a vasului proximal-distal, excentricitate şi remodelare negativă care poate rezista expansiunii.41,42 În astfel de cazuri este recomandată postdilatarea de rutină cu baloane neconforme de dimensiuni adecvate.

Nu este de aşteptat ca implantarea DES în boala difuză să dea rezultate la fel de favorabile ca în leziunile discrete. Deşi nu există o penalizare mare de restenoză pentru utilizarea de stenturi lungi, riscul de complicaţii este mare dacă DES nu este implantat de la segmentele arteriale „sănătoase la sănătoase". În

TCT-2005,

Washington, DC

Consultaţi Tabelul 7-2 pentru definiţiile acronimelor.

boala difuza, poate fi imposibil de identificat zona cea mai sanatoasa. Apariţia bolii difuze în vasele mici plasează, de obicei, astfel de pacienţi la un risc ridicat pentru orice procedură de revascularizare (DES sau operaţie de bypass). Operatorul ar trebui să cântărească implantarea selectivă a DES în locurile cele mai strâmte faţă de abordarea „înveliş complet din metal" versus intervenţia chirurgicală bypass versus terapia medicală la un pacient cu boală difuză.43-45.

Tratamentul grefelor de venă safenă a fost în mod clasic o zonă problematică deoarece, prin definiţie, aceşti pacienţi au eşuat deja la o operaţie de bypass, iar grefele venoase sunt deosebit de predispuse la embolizare distală şi alte complicaţii procedurale.46,47 Majoritatea DES nu sunt disponibile în dimensiuni mai mari de 3,5 mm în diametru. Chiar şi

cu postdilatare agresivă, DES de 3,5 mm nu se poate extinde în mod fiabil mai mult de 4,5 mm. Dimensiunea mare a grefelor venoase poate să nu permită implantarea DES sau poate duce la embolizare distală în timpul postdilatarii la presiune înaltă. Rezultatele din registrele DES indică faptul că recurența clinică după implantarea DES în grefele de venă safenă este semnificativ mai mică decât se aştepta cu stenturile metalice goale; prin urmare, DES poate fi utilizat în grefele venoase cu condiția ca clinicianul să țină cont de limitările tehnice tocmai discutate.48-50.

Atât registrele cu un singur centru51-53, cât şi un studiu randomizat (Maarten J. Suttorp, prezentarea orală a studiului PRISON-II la TCT, 17-21 octombrie 2005; Washington, DC) au indicat o reducere marcată a restenozei cu DES comparativ cu stenturile metalice goale în ocluziile totale cronice. Din nou, acest subtip de leziune a fost legat de creşterea restenozei şi reocluziei după angioplastie, cu o îmbunătățire modestă cu stenturi metalice goale. Progresele în tehnica şi tehnologia firului care permit un succes mai mare în traversarea ocluziei au stimulat atenția asupra acestui tip de leziune.54,55.

Bifurcație şi leziuni ale arterei coronare principale stângi

O frontieră care nu a fost explorată extensiv cu stenturile metalice goale din cauza restenozei mari şi a evenimentelor clinice recurente include bifurcația şi leziunile arterei coronare principale stângi. Entuziasmul inițial cu DES în leziunile de bifurcație a fost concomitent cu dezvoltarea tehnicii „zdrobirii" pentru desfăşurarea DES atât în vasele părinte, cât şi în cele fiice. 7-2).58 Trebuie utilizată o abordare provizorie cu stent, cu decizia de a desfăşura un DES şi în vasul fiică în cazul unei disecții persistente de stenoză de grad înalt sau a unei stenoze moderate în prezența unui unghi nefavorabil de decolare după predilația balonului.56

O relație între restenoza stentului goală şi moartea subită cardiacă a fost ridicată în anumite serii principale stângi şi nu a fost niciodată dovedită sau infirmată definitiv.1 Prin urmare, apariția unei rate foarte scăzute de restenoză cu DES a reintrodus conceptul de stenting principal stâng, mai ales că dimensiunea sa mare a vasului ar plasa artera coronară principală stângă în subgrupul de leziuni cel mai favorabil. Într-adevăr, inițial s-au obținut rezultate încurajatoare cu restenoza <10%.59 Rezultatul depinde de localizarea leziunii: o leziune ostială sau a corpului principal care poate fi acoperită de un DES fără nicio implicare a bifurcației principale stângi este considerată cel mai favorabil tip de leziune. Implicarea bifurcației introduce mai multe probleme tehnice în funcție de anatomia regională exactă.60-62 În astfel de cazuri, tehnicile variază semnificativ la nivel mondial: DES unic în artera descendentă anterioară stângă proximală cu „închisarea" arterei circumflexe este urmată în cea mai mare parte în Asia, stent-ul T sau stentul de „sărut" simultan a fost luat în considerare desfăşurarea tratamentului în Europa şi în alte leziuni anterioare, în conformitate cu alte leziuni anterioare. arterelor circumflexe. Un studiu internațional dedicat DES principal stâng (cu stent cu eluție de sirolimus) versus chirurgia bypass este în desfăşurare. În acest moment, urmărirea angiografică de rutină ar trebui recomandată la 4 până la 6 luni şi la 12 până la 14 luni după procedură pentru fiecare pacient care primeşte un DES principal stâng. În acest subgrup de pacienți, clearance-ul preoperator pentru o

intervenţie chirurgicală noncardică cu risc ridicat ar trebui să includă în mod rezonabil angiografia coronariană repetată în orice moment ulterior.

Boli multivasale şi diabet

Cele mai interesante şi controversate subtipuri de pacient şi leziuni includ utilizarea DES pentru pacienţii diabetici şi boala coronariană multivasală. Rezultatele iniţiale multicentrice ale utilizării DES la pacienţii diabetici (sub 25% din orice studiu au avut diabet) au fost controversate,5,6,18, dar studiile randomizate ulterioare au arătat de fapt restenoză şi evenimente clinice mai scăzute cu stentul cu eluţie de sirolimus în comparaţie cu stenturile bare-metal63 şi stenturile cu eluţie de paclitaxel. căutat; sunt generate şi datele de registru.

Utilizarea DES în boala multivasală (25% diabetici au fost incluşi în cohortă) a fost studiată în Partea II a Studiului de Revascularizare Arterială (Fig. 7-3).64 În acest studiu, au fost utilizate criterii de includere şi excludere identice cu cele ale studiului ARTS-I65 pentru a dezvolta un grup de studiu tratat cu mai multe stenturi cu eluţie de sirolimus. Această cohortă DES a inclus mai mulţi diabetici (25%), leziuni şi stenturi mai lungi şi mai multe leziuni şi stenturi per pacient în comparaţie cu studiul ARTS-I. În comparaţie cu grupul de stent fără metal ARTS-I, au fost documentate tromboze mai mici ale stentului şi evenimente periprocedurale (utilizarea inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa a fost, de asemenea, semnificativ mai mare în grupul DES) şi a fost observată o rată superioară a evenimentelor cardiovasculare adverse majore pe termen lung. Rezultatele pe termen lung disponibile până acum au fost superioare chiar şi celor documentate în grupul de chirurgie bypass al studiului ARTS-I conform analizei bayesiene.64 Este de aşteptat o urmărire de 3 până la 5 ani.

Aceste rezultate au oferit raţiunea pentru două studii prospective în curs. Un studiu [SYNergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery (SYNTAX)] compară implantarea TAXUS-SR cu intervenţia chirurgicală de bypass la pacienţii cu boală multivasală (permiţând, de asemenea, includerea pacienţilor cu leziuni principale stenotice stângi) cu un obiectiv primar de rată a evenimentelor cardiovasculare de 1 an şi o urmărire secundară la 5 ani. Celălalt studiu (Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal Management of multivessel disease [FREEDOM]) compară implantarea oricărui DES aprobat (fie stent cu eluţie de sirolimus, fie cu eluţie pe bază de polimeri de paclitaxel până în prezent) cu intervenţia chirurgicală de bypass la pacienţii cu diabet zaharat (diabet coronarian şi boala multivasală stângă); există un obiectiv primar de 3 ani de deces, infarct miocardic nefatal sau accident vascular cerebral.

Figura 7-2 DES are ca rezultat leziuni de bifurcaţie. (Redesenat din Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al: studiu randomizat pentru a evalua stenturile cu eluţie de sirolimus implantate la leziunile de bifurcaţie coronariană. Circulation 2004;109[10]:1244-9.)

0

Studiu de bifurcaţie SIRUS
Restenoza lezională

Restenoză (MV şi/sau SB) 25,7% (17/66)

Figura 7-3 Rezultatele studiului ARTS-II. (Redesenat din Serruys PW, Morice MC: Arterial Revascularisation Therapies Study. II. Stenturi cu eluţie de sirolimus pentru tratamentul pacienţilor cu leziuni ale arterei coronare de novo multivasale. Eurointervention 2005;1:147-56.)

Sindroame coronariene acute

Datorită preocupărilor inițiale protrombotice legate de utilizarea DES, rezultatele clinice ale DES la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) au devenit extrem de importante. Câteva rezultate până în prezent au indicat că implantarea DES la pacienții cu SCA este sigură și eficientă.12,66,67 În special pentru angina pectorală instabilă, nu există controverse și utilizarea DES este bine acceptată. Există încă unele controverse cu privire la utilizarea DES în faza acută a infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST; acest lucru a fost declanșat mai ales de experiențele sporadice, cu un singur centru, mai degrabă decât de rezultatele studiilor clinice.68,69 Având în vedere că mulți factori pot afecta potențial apariția trombozei stent70 în angioplastia primară sau de salvare și având în vedere că există mai puțini pacienți cu infarct miocardic decât cu angină instabilă, această rată de controversă este așteptată de la un anumit centru până la un anumit centru. În mai multe registre „real" și într-un studiu european amplu, cu două centre, care compară două tipuri de DES la pacienți neselectați, inclusiv SCA, nu au fost observate evenimente adverse în subgrupul de infarct miocardic24,69,71-73. stent identic din metal goale și va oferi perspective clinice neprețuite.

RESTENOZA IN-STEN

Brahiterapie vasculară

Singurul dispozitiv aprobat oficial pentru tratamentul restenozei în stent fără metal este brahiterapia vasculară. Cu toate acestea, configurația sa multidisciplinară complexă și ratele dezamăgitoare de recurență tardivă74 în comparație cu ușurința de utilizare și rezultatele favorabile ale DES au contribuit la abandonarea la nivel mondial a brahiterapiei. În plus, rezultatele studiilor randomizate au arătat rezultate superioare cu DES decât cu brahiterapie pentru restenoza stentului fără metal (vezi Tabelul 7-2).75

Un registru de utilizare compasivă a stentului cu eluție de sirolimus a inclus numai pacienți „fără opțiune".76-78 Subgrupul de pacienți care nu au reușit cu brahiterapie (administrat pentru restenoza anterioară a stentului metalic) și care au fost tratați ulterior cu DES a avut rezultate semnificativ mai proaste (>25% rata de evenimente adverse majore) riscă să rămână în continuare mare. Pe baza acestor rezultate, tratamentul cu DES după brahiterapie este în general descurajat; ar putea fi luată în considerare doar pentru recidive focale sau dacă nu există posibilitatea operației de bypass și ar trebui recomandată urmărirea angiografică periodică. Deoarece brahiterapia vasculară nu se mai folosește, această problemă va fi văzută progresiv mai rar.79

DES pentru Restenoza Stent Bare-metal

Utilizarea DES pentru restenoza în stent ca terapie de primă linie (adică, fără brahiterapie anterioară) a fost studiată în registre, subgrupuri de studii majore și studii randomizate dedicate.16,22,80-82 Rezultatele au indicat o eficacitate și siguranță favorabilă; cu toate acestea, există câteva avertismente care ar trebui evidențiate.

TAXUS IV: Modele de restenoză în stent

Figura 7-4 Nu numai că DES reduce restenoza, dar de asemenea schimbă distribuţia modelului de restenoză recurentă în stent la prezentarea predominant focală. (Redesenat din Iakovou I, Schmidt T, Ge L şi colab.: Modele angiografice de restenoză după implantarea de stent cu eluţie de paclitaxel. J Am Coll Cardiol 2005;45[5]:805-6.)

În tratarea restenozei în stent, este important să se înţeleagă mecanismul acesteia83, subexpansiunea stentului şi alte complicaţii mecanice locale. Restnoza marginilor versus proliferarea neointimala excesiva in cadrul unui stent bine extins poate fi diferentiata cu imagistica cu ultrasunete intravasculara. Modelele de restenoză în stent sunt prezentate în Figura 7-4.

Atunci când este necesar, optimizarea expansiunii stentului cu umflarea balonului de înaltă presiune trebuie efectuată mai întâi. Dacă extinderea stentului nu se îmbunătăţeşte, tratamentul suplimentar cu DES sau stent metalic nu este indicat şi ar putea fi dăunător din cauza posibilităţii de tromboză la locul unde a apărut subexpansiunea stentului. În astfel de cazuri neobişnuite, cu risc ridicat, operatorul trebuie să evalueze (în funcţie de localizarea leziunii, dimensiunea vasului şi starea generală a pacientului) opţiunile de angioplastie cu balon, operaţie de bypass sau tehnici intervenţionale avansate cu ablaţia prin rotaţie a vechilor stenturi şi a plăcii rigide calcificate din spatele acestora pentru a permite extinderea corespunzătoare a noului stent.

Dacă restenoza apare la marginea stentului sau când stentul original este bine extins (sau după ce extinderea lui este îmbunătăţită cu succes prin dilatarea cu balon de înaltă presiune), tratamentul cu DES este considerat în prezent tratamentul de elecţie cu acoperire completă a segmentului de leziune. Subseturile de leziuni care sunt problematice în mod specific atunci când restenosul sunt leziunile de bifurcaţie tratate iniţial cu două stenturi. În astfel de cazuri, configuraţia metalică la bifurcaţie poate împiedica orice avansare a stentului în ramura laterală şi tratamentul cu DES poate să nu fie la fel de util din cauza potenţialei subexpansiuni locale din cauza cantităţii şi configuraţiei stentului metalic „vechi”.

DES Restenoza

Deşi rară, restenoza apare încă după implantarea DES şi necesită planuri specifice de management. O observaţie importantă din studiile randomizate cu DES este că, în leziunile cu restenoză, lungimea leziunii este semnificativ mai scurtă după DES decât după implantarea stentului cu metal goale.84-86 În consecinţă, restenoza DES este în mare parte focală (>85% din cazuri), în timp ce restenoza fără metal este în mare parte difuză (>65% din cazuri). Deoarece restenoza focală în stent are un răspuns mult mai bun la tratamentul şi prognosticul ulterioare decât modelele difuze, proliferative şi ocluzive, restenoza DES pare mai favorabilă decât restenoza cu stent fără metal.69

Imagistica cu ultrasunete intravasculară poate ajuta la identificarea cauzelor restenozei DES. Ar trebui să se acorde atenţie aceloraşi probleme ca cele descrise mai devreme în ceea ce priveşte subexpansiunea originală a stentului.87 Alte probleme morfologice care pot fi relevate cu o astfel de imagistică sunt (1) malapunerea stentului,88 care ar trebui corectată atunci când este asociată cu restenoză; (2) fractură de stent, care poate apărea rar la punctele de îndoire sau la suprapunerea stentului care poate necesita implantarea suplimentară a DES89; (3) acoperire incompletă a leziunii care se manifestă ca restenoză de margine90, în timp ce întregul stent original este de fapt lipsit de hiperplazie intimală; şi (4) un decalaj între două DES care necesită acoperire.

Tratamentul restenozei DES ar trebui să fie ghidat de înţelegerea morfologiei locale, aşa cum este subliniat şi, în general, include implantarea de noi DES de acelaşi tip în cazurile de restenoză focală, restenoză de margine (cu acoperire a leziunii incomplete anterior), distanţă de stent sau fractură. De obicei, noul DES ar trebui să fie cât mai scurt posibil, dar totuşi să respecte regula acoperirii complete a segmentului. În cazurile restenotice în corpul principal al stentului din cauza subexpansiunii focale sau hiperplaziei intimale, ar putea fi încercat un tratament local cu un balon neconform (de înaltă presiune), sau de preferinţă cu un balon de tăiere, iar implantarea unui nou DES ar putea fi rezervată pentru eşecurile acestei abordări.91

În cazurile de leziuni difuze de restenoză în stent care pot fi acoperite în mod clar de DES suplimentar (adică, zona de aterizare „sănătoasă" proximală şi distală evidentă), poate fi luată în considerare utilizarea unui tip de DES alternativ92 dacă hiperplazia intimală este mecanismul dominant. Acest lucru poate fi util deoarece un alt medicament antiproliferativ ar fi eluat local (la un loc care a demonstrat „rezistenţă" la medicamentul eluat iniţial), dar lipsa beneficiilor şi riscurilor bine documentate ale acestei abordări trebuie să fie clar înţeleasă. În practica noastră, nu am observat evenimente adverse evidente precoce sau târzie.

Imagistica cu ultrasunete intravasculară a indicat că există o interacţiune adversă între aria secţiunii transversale a stentului final mic la momentul implantării DES original şi lungimea stentului, cu cea mai mare şansă de restenoză atunci când zona este sub 5,5 cm2 şi lungimea mai mare de 40 mm (17% cu ambii factori prezenţi versus 0,4% cu ambii factori absenţi). DES.

Cazurile de restenoză DES cu risc ridicat care necesită luarea în considerare a unei intervenţii chirurgicale de bypass includ configuraţia complexă a DES cu restenoză multiple (în special în bifurcaţii), multe straturi DES din cauza restenozei repetate sau orice implicare a bifurcaţiei principale stângi.

DES THROMBOSIS

Tromboza DES a fost evidenţiată în diferite forme de la introducerea DES din cauza severităţii şi în ciuda rarităţii sale.93-98 Trombogenitatea locală poate apărea din mai mulţi factori, inclusiv configuraţia tipului de stent metalic (acoperirea peretelui, prolapsul tisular,

compromisul ramurilor laterale), polimerul, tipul de agent eluat și doza locală, caracteristicile și terapia antitrombotică a pacientului. Un mecanism de bază specific pertinent pentru DES este timpul până la atingerea endotelizării complete, care este extrem de dificil de evaluat in vivo.99 Pentru a ține seama de acest factor, implantarea DES este efectuată cu recomandarea de a urma o perioadă prelungită de terapie antiplachetă duală.

Grupurile inițiale de tromboză subacută au fost documentate sporadic la scurt timp după introducerea DES în practica clinică, dar această problemă s-a redus în frecvență odată cu experiența suplimentară și adoptarea acoperirii complete a segmentului de boală cu DES și atenție detaliată a zonelor de apoziție, expansiune și suprapunere. Niciun studiu randomizat DES nu a documentat excesul de tromboză a stentului în comparație cu stent-ul de control fără metal.

Interesant este că anumite studii au constatat un exces (cu semnificație statistică slabă) de tromboză cu DES pe bază de polimer de paclitaxel în comparație cu DES cu eluție de sirolimus.28,100 În mod clar, frecvența foarte scăzută a evenimentelor trombotice a făcut concluzii ferme foarte dificil de atins, iar proiectarea unui studiu definitiv ar necesita un număr extrem de mare de pacienți. În mod similar, un raport inițial de tromboză acută intraprocedură în timpul implantării DES101 nu a fost coroborat de alte rapoarte și această problemă nu mai este considerată o problemă semnificativă.

Un mare registru „real" axat pe caracteristicile pacientului și leziunilor care pot predispune la tromboză DES, întreruperea prematură a terapiei antiplachetare duale fiind de departe principalul astfel de factor (29%); alți factori importanți includ brahiterapia anterioară (vezi mai devreme), insuficiența renală cronică, bifurcațiile, artera coronară principală stângă neprotejată, diabetul și sindromul coronarian acut (cu rate descrescătoare de la 8,7% la 1,3%).100

La conferința i2/ACC-2006 (7-11 martie 2006, Atlanta, GA), două studii randomizate din Europa au abordat problema DES versus stentarea metalică goală în infarctul miocardic acut (prezentatorii Christian Spaulding și Marits Dirksen). Ratele de tromboză a stentului au fost similare între DES și control, dar unul dintre studii a raportat că aceste rate sunt de 3% până la 4%, ceea ce este mai mare decât se aștepta. Acest lucru ridică din nou posibilitatea unei subestimari a ratelor de tromboză după stentarea metalică goală din cauza familiarității cu aceste dispozitive și a rarității evenimentelor. Cu toate acestea, aceasta stă la baza importanței terapiei farmacologice adjuvante pentru procedurile cu stent cu risc ridicat.

Cursul de timp al trombozei stent după DES pare a fi mai prelungit decât după stentarea metalică goală. După stentarea bare-metal, s-a observat o scădere abruptă după 2 săptămâni și o aproape eliminare după 1 lună, deși mai existau cazuri sporadice la mult timp după implantare.1 După DES, prima lună este încă un punct de timp important, cu o incidență scăzută între 1 și 3 luni, o incidență finită între 3 și 6 luni (<1% peste 3 luni) și apoi sporadice (<1%). Deoarece incidența trombozei DES este similară în ansamblu sau doar marginal mai mare decât cea observată cu stentul metalic (cu 0,5%), aceste fluctuații

legate de timp sunt destul de greu de stabilit în mod definitiv ca fapte fără echivoc. Este dificil să analizăm în mod semnificativ cauzele precise şi factorii de risc ai fiecărui caz în parte. În majoritatea cazurilor, mai mulţi factori contribuie, inclusiv influenţe ale dispozitivului DES, pacientului, leziunii şi terapia farmacologică.1100

Cu mai mult timp scurs de la aprobarea DES, există o urmărire extinsă pe termen lung disponibilă care a condus la

observarea apariţiei ocazionale, neobişnuite, a trombozei DES cu întârziere (> 1 an după implantare), în asociere cu absenţa terapiei antiplachetare duale sau a unui stimul trombogenic noncardiac.100,102,103 Din nou, raritatea unor astfel de evenimente şi absenţa grupurilor de control adecvate oferă limitări metodologice de nedepăşit definitive. Cu toate acestea, trombogenitatea teoretică intrinsecă a DES şi endotelizarea întârziată, ambele putând avea semnificaţie clinică diferită în diferiţi pacienţi, leziuni şi situaţii clinice, necesită formularea anumitor recomandări „expert" care vor fi discutate mai târziu în secţiunea de farmacologie adjuvantă.

Tratamentul trombozei DES se bazează pe cunoştinţele anterioare despre tromboza stentului fără metal. Terapia fibrinolitică imediată (dacă apare un infarct miocardic acut cu supradenivelarea ST într-un spital fără servicii de cardiologie intervenţională sau capacitatea de a transfera prompt) sau terapia cu heparină şi inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa urmată de angioplastie imediată sunt în general indicate în funcţie de localizarea stentului original şi de alţi pacienţi. Imagistica cu ultrasunete intravasculară poate oferi informaţii valoroase cu privire la malapunerea stentului, subexpansiunea, disecţia sau acoperirea incompletă a leziunii cu ruptura plăcii la un loc adiacent nestent. Oricare dintre aceste situaţii justifică abordări intervenţionale specifice şi, dacă nu sunt abordate corespunzător, vor duce la complicaţii trombotice suplimentare. Sarcina generală de tromb poate necesita selectiv utilizarea dispozitivelor de trombectomie. Aceste dispozitive nu trebuie utilizate în mod obişnuit şi fără tromb angiografic. Chirurgia bypass-ului aortocoronar ar trebui să fie o opţiune după faza de infarct miocardic acut în cazurile cu rezultate intervenţionale suboptime la segmentul trombozat în prezenţa miocardului viabil şi în cazurile cu alte câteva teritorii nerevascularizate.

TERAPIA FARMACOLOGICĂ ADUNCTIVĂ

Această secţiune va aborda problemele terapiei farmacologice în timpul implantării DES în diferite scenarii clinice şi anatomice. Selectarea tipului de stent pentru oricare dintre aceste situaţii depăşeşte domeniul de aplicare al acestui capitol. Acest lucru nu trebuie interpretat ca şi cum DES ar fi indicat în mod obişnuit la toţi pacienţii care aparţin situaţiilor clinice discutate în continuare.

Terapia farmacologică preprocedurală şi intraprocedurală în timpul implantării DES ar trebui să urmeze recomandările pentru implantarea de stent cu metal goale.104 Stabilirea precoce a terapiei cu aspirină şi clopidogrel înainte de procedură este critică (cu cel puţin 3

zile înainte, ori de câte ori este posibil), iar o doză de încărcare de clopidogrel (600 mg în ziua sau 300 mg în ziua anterioară procedurii). 7-5 prin 7-7). Inhibitorii heparinei, bivalirudinei şi glicoproteinei IIb/IIIa trebuie utilizaţi intraprocedural104, cu înţelegerea că există date limitate privind utilizarea acestor agenţi cu DES. Într-un registru DES prospectiv, în mare parte neselectat, cu o lună de urmărire, bivalirudina a arătat un profil de siguranţă favorabil105; utilizarea acestui agent ar trebui să fie

Figura 7-5 Algoritm pentru managementul medical al unui pacient electiv referit pentru angiografie coronariană şi posibilă intervenţie percutanată (PCI) cu un stent cu eliberare de medicament (DES). PO, pe cale orală; QD, în fiecare zi; UFH, heparină nefracţionată; UGI, tractul digestiv superior.

Figura 7-6 Algoritm pentru managementul medical al unui pacient cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare a ST (NSTEMI) trimis pentru angiografie coronariană de urgenţă şi posibilă intervenţie percutanată (PCI) cu un stent cu eliberare de medicament (DES), conform posibilităţii managementului precoce din Departamentul de Urgenţe (UR). UFH, heparină nefracţionată.

Figura 7-7 Algoritm pentru managementul medical al unui pacient cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea ST (STEMI) trimis pentru angiografie coronariană de urgenţă şi posibilă intervenţie percutanată (PCI) cu un stent cu eliberare de medicament (DES), conform posibilului management precoce din Departamentul de Urgenţe (UR). UFH, heparină nefracţionată.

luate în considerare în mod specific la subgrupurile de pacienţi cu risc crescut de complicaţii hemoragice.106

Indicaţia de utilizare a bivalirudinei fără un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa pentru tratamentul sindroamelor coronariene acute provine din studiul ACUITY (Gregg W. Stone, MD, prezentare orală la conferinţa i2/ACC-2006, 7-11 martie 2006, Atlanta, GA). Utilizarea acestui agent la internare sau transfer a fost asociată cu o sângerare semnificativ mai mică şi o protecţie ischemică similară în comparaţie cu heparina plus un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa. De remarcat, acesta este primul studiu mare privind sindromul coronarian acut în care tratamentul PCI a inclus DES într-o proporţie mare (>50%) dintre pacienţi.

Pacienţii cu SCA trataţi cu terapie precoce cu inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa trebuie menţinute cu aceşti agenţi pe toată durata procedurii de implantare a DES (vezi Fig. 7-6 şi 7-7). Amendamentele ghidurilor generale privind strategiile de anticoagulare combinată sunt extrase din studiile clinice care nu cer în mod specific utilizarea DES, dar inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa trebuie luaţi în considerare în mod specific în toate subgrupurile de cazuri DES cu risc crescut de tromboză a stentului (vezi mai devreme). Deşi nu există date specifice care au arătat reducerea trombozei DES cu aceşti agenţi, abciximabul a scăzut tromboza după intervenţia non-DES în starea puternic trombogenă a infarctului miocardic acut; interesant, în acest context, s-a constatat că leziunile de bifurcaţie prezic, de asemenea,

tromboza precoce (în decurs de 1 lună).70 După finalizarea procedurii de implantare DES, continuarea heparinei, enoxaparinei sau bivalirudinei nu mai este necesară şi trebuie continuată perfuzia cu inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa (când astfel de agenţi au fost utilizaţi) timp de 18 ore.

Un studiu clinic a raportat în mod specific beneficiul abciximab la pacienţii cu troponină (+) sindrom coronarian acut care au fost gestionaţi cu aspirină, 600 mg clopidogrel şi heparină până la sosirea la laboratorul de cateterism.107 Braţul abciximab a avut cu 25% mai puţine evenimente cardiace adverse. La astfel de pacienţi, abciximab are un corp de date mai solid decât alţi inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa. DES au fost utilizate la aproximativ jumătate din populaţia înscrisă. Nu a fost documentat niciun beneficiu semnificativ al abciximabului la pacienţii cu troponină (-); prin urmare, utilizarea inhibitorilor de glicoproteină IIb/IIIa la astfel de pacienţi poate să nu fie necesară decât dacă sunt prezente alte caracteristici cu risc ridicat.

În practica noastră a fost inclusă în mod obişnuit o recomandare pentru profilaxia antibiotică orală înainte de proceduri chirurgicale minore în primele 3 luni după implantarea stentului. Acest lucru se bazează pe riscul scăzut de tratament şi pe rezultatul potenţial grav al infecţiei endovasculare a stentului, în ciuda absenţei datelor specifice care să susţină necesitatea unei astfel de recomandări. Trebuie remarcat, totuşi, că infecţia cu stent cardiac nu a fost observată nici măcar în prezenţa sepsisului.

Terapie antiagregantă pe termen lung

Deoarece evoluţia în timp a trombozei DES poate fi mai extinsă după implantare, deşi incidenţa sa este similară sau doar marginal mai mare decât după stentul fără metal, terapia antitrombotică orală pe termen lung este deosebit de critică. Aproape concomitent cu aprobarea clinică a DES, au apărut date care favorizează durata prelungită a terapiei antiplachetare duale (cu aspirină plus clopidogrel) după implantarea unui stent bare-metal fie electiv108, fie în contextul unui SCA.109 Având în vedere preocupările iniţiale de tromboză cu DES, aceste constatări au fost adoptate rapid în tratamentul DES, care au fost esenţiale adoptate în studiile clinice DES. În consecinţă, ghidurile ACC/AHA PCI recomandă tratamentul cu aspirină 325 mg şi clopidogrel 75 mg timp de 3 luni pentru stentul sirolimus şi 6 luni pentru stent-ul paclitaxel.104

În practica clinică, recomandarea noastră include o reducere a dozei de aspirină de la 325 mg la 81 mg după prima lună (în încercarea de a limita sângerările minore) şi prelungirea tratamentului cu clopidogrel pentru cel puţin 1 an (şi potenţial chiar mai mult dacă nu apar reacţii adverse specifice). Ghidurile ACC/AHA PCI recomandă o cură de 3 până la 6 luni de 325 mg de aspirină în plus faţă de clopidogrel; această recomandare provine din studiile pivot originale DES5,17 şi nu se bazează pe nicio dovadă de superioritate faţă de doza de 81 mg de aspirină şi nu a modificat practica noastră clinică aşa cum sa menţionat.

Conformitatea pe termen lung trebuie subliniată pacientului, mai ales că tromboza stentului (în ciuda rarităţii sale) poate fi un eveniment cardiac cu adevărat major. Nu este nerezonabil

să afirmăm că, dacă nerespectarea pacientului a fost o problemă clar documentată în istoricul medical, este posibil ca terapia DES să fie refuzată. Restnoza cu stent bare-metal este o afecţiune mult mai puţin morbidă decât tromboza DES, mai rară; toţi furnizorii de servicii medicale ar trebui să fie implicaţi în acest tip de discuţii riscuri-beneficii pe o bază individualizată a pacientului.

Un caz specific care merită clarificare este tratamentul după plasarea DES la pacienţii care urmează anticoagulare pe termen lung cu warfarină. După plasarea stentului fără metal, s-a recomandat în general o doză de aspirină pe tot parcursul vieţii de 81 mg, plus warfarină cu raport internaţional normalizat ţintă nemodificat plus tratament de 1 lună cu clopidogrel pentru a oferi anticoagulare adecvată pentru ambele afecţiuni, cu înţelegerea că riscul mai mare de sângerare ar fi limitat doar la prima lună. Acest risc poate fi considerabil ridicat dacă terapia triplă urmează să fie prelungită la 6 până la 12 luni după un DES. Din acest motiv, pacienţii care necesită un raport internaţional normalizat foarte mare pentru afecţiuni neobişnuite sau înlocuirea mai multor valve pot să nu fie cei mai buni candidaţi pentru tratamentul cu DES multiplu. Pacienţii cu risc mai scăzut cu fibrilaţie atrială pot fi trataţi cu terapie triplă, dar se recomandă un control strict al raportului internaţional normalizat de 2,0 la 2,5.

Alergie la medicamente

Probleme specifice pot apărea în cazurile de alergie la medicamente antiplachetare (Fig. 7-8). Desensibilizarea trebuie efectuată pentru cazurile elective.104 Pentru pacienţii cu contraindicaţie absolută a aspirinei, cilostazolul 100 mg de două ori pe zi poate fi utilizat în asociere cu clopidogrel. Ticlopidina 250 mg oral de două ori pe zi poate fi utilizată la pacienţii cu contraindicaţie absolută a clopidogrelului, cu înţelegerea necesităţii controalelor periodice complete ale hemoleucogramei şi a posibilei dezvoltări a alergiei la ticlopidină.110,111 În cazul unei contraindicaţii atât la ticlopidină, cât şi la clopidogrel, atunci cilostazolul poate fi utilizat în combinaţie cu aspirina şi antiplatele. fi suboptim pe termen lung. Dacă o astfel de situaţie este cunoscută, trebuie luată în considerare utilizarea înainte de procedură a inhibitorului glicoproteinei IIb/IIIa şi evitarea DES, mai ales dacă coexistă situaţii complexe de pacient, leziune sau clinice. Dacă alergia la medicamente este suspectată precoce după implantarea DES, primele acţiuni ar trebui să fie (1) stabilirea regimului de difenidramină; (2) terapia cu steroizi; şi (3) excluderea pentru alte cauze de alergie (alte medicamente noi

sau reacţii întârziate la substanţele de contrast) mai degrabă decât simpla întrerupere a aspirinei sau clopidogrelului. Medicii ar trebui să fie extrem de reticenţi în a schimba terapia antiplachetare în prima lună după un DES şi această reticenţă ar trebui să se extindă la 1 până la 3 luni, dacă este posibil. Pacienţii cu o nevoie absolută de modificări ale terapiei antiplachetare în aceste intervale de timp ar trebui să fie sub urmărire cardiologică frecventă. În cele din urmă, apar date privind regimul triplu antiplachetar.112

Întreruperea terapiei antiplachetare

După implantarea DES, pacientul şi familia trebuie să fie clar informaţi că întreruperea oricărui medicament antiagregant plachetar trebuie întreprinsă numai după o discuţie clară a problemei cu cardiologul intervenţional care a efectuat procedura DES. Acest lucru poate fi ocazional necesar din cauza complicaţiilor hemoragice sau a unei intervenţii chirurgicale. Abordarea fiecăreia dintre aceste situaţii ar trebui să fie individualizată.

Complicaţiile hemoragice severe (care pun viaţa în pericol) necesită întreruperea promptă a tuturor medicamentelor antitrombotice. Pacienţii care au primit DES sunt deosebit de îngrijoraţi din cauza riscului de tromboză a stentului, mai ales dacă medicamentele antiplachetare sunt întrerupte aproape de momentul implantării DES. Cauza sângerării trebuie evaluată şi remediată cât mai curând posibil (de exemplu, cauterizarea ulcerului, înfundarea nasului pentru epistaxis) şi terapia antiplachetă reluată cât mai repede posibil. Urmărirea periodică a cardiologiei este necesară pe toată durata evaluării complicaţiei hemoragice. Din cauza naturii complicate a întreruperii terapiei antiplachetare, utilizarea preventivă a inhibitorilor pompei de protoni trebuie luată în considerare la pacienţii cu risc de complicaţii gastrointestinale.

Efectuarea chirurgiei cardiace sub terapie antiplachetă dual este considerată a avea complicaţii hemoragice mari. Deşi acest lucru nu a fost documentat fără echivoc, este o chestiune de controversă în programele chirurgicale cardiotoracice, iar mulţi chirurgi recomandă monoterapia cu aspirină timp de 3 până la 5 zile preoperator cu utilizarea concomitentă de anticoagulare cu heparină până în ziua operaţiei. Odată ce o procedură de bypass este efectuată, problema trombozei DES poate să nu mai fie relevantă din punct de vedere clinic, iar terapia antiplachetă postoperatorie poate fi modificată mai liberal pe o bază individualizată a pacientului. Starea terapiei antiplachetare trebuie verificată înainte de externarea pacientului, după o analiză atentă a angiografiei, a locaţiilor de implantare a DES şi a vaselor ocolite.

Efectuarea chirurgiei non-cardiace este mult mai complicată (vezi Fig. 7-8), deoarece există risc protrombotic postoperator suplimentar. În plus, riscul de sângerare operator poate varia semnificativ între proceduri. Solicitările de întrerupere completă a întregii terapii antiplachetare cu 7 până la 10 zile preoperator trebuie respinse în mod obişnuit la pacienţii cu DES, mai ales dacă pacientul, leziunea sau situaţiile clinice complexe au coexistat în momentul implantării. Comunicarea directă între chirurg şi cardiolog ar trebui să exploreze posibilităţile de a efectua procedura chirurgicală (biopsie sau operaţie) în timp ce monoterapia antiplachetă este continuată, sărind o doză în ziua procedurii. Al doilea medicament antiagregant ar putea fi întrerupt cu 3 până la 5 zile preoperator şi reluat imediat după operaţie. Procedurile care ar impune restricţii extinse ale aportului oral postoperator prezintă un risc deosebit de ridicat pentru tromboză DES. Momentul operaţiei în raport cu implantarea DES este, de asemenea, foarte important. Toate intervenţiile chirurgicale elective trebuie amânate cu 6 luni după plasarea DES. O operaţie relativ urgentă cu o nevoie foarte limitată de întreruperi ale terapiei antiplachetare pre şi postoperatorii ar putea fi efectuată la 2 până la 3 luni după plasarea DES în subseturile de pacienţi şi

leziuni cu risc scăzut. Operaţiile de urgenţă trebuie efectuate sub consultaţie cardiologică atentă. Varietatea rămasă de cazuri intermediare de urgenţă şi risc trebuie efectuată cu aranjamente individualizate convenite de chirurg şi cardiolog după luarea în considerare a recomandărilor menţionate mai sus.

DIRECŢII VITORIALE

Dezvoltarea de noi sisteme DES este un subiect de cercetare pre-clinica şi clinică intensă. Limitările sistemelor DES actuale încadrează direcţia cercetărilor viitoare. Este necesară o eficacitate îmbunătăţită la pacienţii cu risc ridicat, leziuni şi subseturi de sindrom clinic. Percepţia unei tendinţe marginal mai ridicate pentru tromboză cu DES necesită respectarea strictă pe termen lung şi ridică întrebări cu privire la farmacoterapia adjuvantă, precum şi probleme practice în serie în timpul opţiunilor de tratament ulterioare - chiar şi pentru bolile noncardiace.

Noile cercetări DES investighează modalităţi de a face aceste dispozitive şi mai bune prin (1) îmbunătăţiri ale platformei stentului pentru a facilita aspectele tehnice ale procedurii; (2) modificări ale sistemului polimeric pentru a reduce potenţialele efecte locale adverse pe termen lung şi pentru a îmbunătăţi administrarea controlată a medicamentelor; şi (3) experimente cu generaţii mai noi de substanţe active sau combinaţii cu un al doilea compus antitrombotic sau vasculoprotector.

Aprobarea de reglementare a oricărui dispozitiv modificat nu este, totuşi, la fel de simplă precum aprobările acordate anterior pentru generaţiile avansate de stenturi metalice goale. Un nou sistem DES ar trebui să fie dovedit clinic a fi neinferior unui DES aprobat existent şi ar trebui să abordeze în acelaşi timp cel puţin una dintre limitările DES actuale pentru a avea un rol semnificativ (vezi Capitolul 4). Cerinţele crescute în mod continuu pentru aprobare şi utilizare clinică reprezintă, fără îndoială, obstacole în calea aprobării rapide a noilor DES, dar în acelaşi timp contribuie la îmbunătăţirea siguranţei şi eficacităţii dispozitivului şi au potenţialul de a beneficia din ce în ce mai multe subseturi de pacienţi şi condiţii clinice.

Referinţe

Serruys PW, Ong ATL: Stenturi de artere coronare. N Engl J Med 2006;354:483-95.

Sousa JE, Costa MA, Abizaid A şi colab.: Urmărirea de patru ani cu ultrasunete angiografică şi intravasculară a pacienţilor trataţi cu stenturi cu eluţie de sirolimus. Tiraj 2005;111:2326-29.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al: O comparaţie randomizată a unui stent cu eluţie de sirolimus cu un stent standard pentru revascularizarea coronariană. N Engl J Med 2002;346:1773-80.

Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, şi colab.: Constatări cu ultrasunete intravasculare în studiul RAVEL multicentric, randomizat, dublu-orb (studiu randomizat cu stent extensibil

cu balon VElocity cu eluţie de sirolimus în tratamentul pacienţilor cu leziuni ale arterei coronare native de novo). Circulation 2002;106(7):798-803.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ şi colab: Stenturi cu eluţie de sirolimus versus stenturi standard la pacienţii cu stenoză într-o arteră coronară nativă. N Engl J Med 2003;349:1315-23.

Schofer J, Schluter M, Gershlick AH şi colab.: Stenturi cu eluţie de sirolimus pentru tratamentul pacienţilor cu leziuni aterosclerotice lungi în arterele coronare mici: studiu controlat dublu-orb, randomizat (E-SIRIUS). Lancet 2003;362(9390):1093-9.

Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al: Studiul canadian al stentului cu eluţie de sirolimus în tratamentul pacienţilor cu leziuni de novo lungi în arterele coronare native mici (C-SIRIUS). J Am Coll Cardiol 2004;43(6):1110-5.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ şi colab. Comparaţie potrivită între stentarea directă şi predilaţia cu stentul Bx Velocity cu eluţie de sirolimus. J Am Coll Cardiol 2004;43(5);97A.

Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al: Sirolimus- eluting stent to prevent restonosis after stenting la pacienţii diabetici cu stenoze coronariene de novo: The DIABETES (Diabetes and Sirolimus Eluting Stent) trial: 9-Month angigraphic results. Am J Cardiol 2004;94(6):75E.

Kelbaek H, Helqvist S, Klovgaard L, et al, pentru SCANDSTENT Investigators: The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. J Am Coll Cardiol 2006;47(2):449-55.

Lemos PA, Hoye A, Goedhart D şi colab.: predictori clinici, angiografici şi procedurali ai restenozei angiografice după implantarea de stent cu eluţie de sirolimus la pacienţi complexi: o evaluare din studiul Stent cu eluţie de rapamicină evaluat la spitalul de cardiologie Rotterdam (CERCETARĂ). Circulation 2004;109(11):1366-70.

Lemos PA, Degertekin M, Saia F, et al: Rezultatul timpuriu după implantarea de stent cu eluţie de sirolimus la pacienţii cu sindroame coronariene acute: Perspective din registrul Stent cu eluţie de rapamicină evaluat la Spitalul de Cardiologie Rotterdam (CERCETARĂ). J Am Coll Cardiol 2003;41(11):2093-9.

Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E şi colab.: Stenturi cu eluţie de sirolimus vs neacoperite pentru prevenirea restenozei în arterele coronare mici: un studiu randomizat. JAMA 2004;292(22):2727-34.

Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al: TAXUS I: Rezultate de şase şi douăsprezece luni dintr-un studiu randomizat, dublu-orb, pe un stent cu eliberare lentă de paclitaxel pentru leziuni coronariene de novo. Circulation 2003;107(1):38-42.

Colombo A, Banning A, Grube E şi colab., pentru grupul de studiu TAXUS II: studiu randomizat pentru a evalua eficacitatea stenturilor cu eliberare de paclitaxel pe bază de

polimeri cu eliberare lentă şi moderată pentru leziunile arterei coronare. Circulation 2003;108(7):788-94.

Tanabe K, Serruys PW, Grube E şi colab.: Trial TAXUS III: Restnoză în stent tratată cu eliberare pe bază de stent de paclitaxel încorporat într-o formulare de polimer cu eliberare lentă. Circulation 2003;107(4):559-64.

Stone GW, Cox DA, Hermiller J, şi colab., pentru investigatorii TAXUS-IV: Un stent pe bază de polimeri, cu eluare de paclitaxel la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 2004 350(3):221-31.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA şi colab.: Rezultate clinice de un an cu stent-ul TAXUS cu eliberare lentă, pe bază de polimeri, cu eluţie de paclitaxel: studiul TAXUS-IV. Circulation 2004;109(16):1942-7.

Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP şi colab., pentru investigatorii TAXUS VI: Eficacitatea clinică a stenturilor cu eluare de paclitaxel pe bază de polimeri în tratamentul leziunilor de artere coronare lungi, complexe dintr-un studiu multicentric, randomizat: Sprijin pentru utilizarea stenturilor cu eluţie de medicamente în practica clinică contemporană. Circulation 2005;112(21):3306-13.

Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al: cost-eficacitatea incrementală a stenturilor cu eluţie de medicamente în comparaţie cu un stent de metal goale de a treia generaţie într-un cadru real: Randomized Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). Lancet 2005;366(9489):921-9.

de Lezo J, Pan M, et al: Stenturi cu eluţie de medicamente pentru leziuni complexe: studiu randomizat de rapamicină versus paclitaxel CORPAL [rezumat]. J Am Coll Cardiol 2005;45(Suppl A):75A.

Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al: ISAR-DESIRE Study Investigators. Stent cu eluţie de sirolimus sau stent cu eluţie de paclitaxel vs. angioplastie cu balon pentru prevenirea recidivelor la pacienţii cu restenoză coronariană în stent: un studiu controlat randomizat. JAMA 2005;293:165-71.

Dibra A, Mehilli J, Pache J, et al: ISAR-DIABETES Study Investigators. Stenturi cu eluţie de paclitaxel sau sirolimus pentru a preveni restenoza la pacienţii diabetici. N Engl J Med 2005; 353(7):663-70.

Windecker S, Eberli FR, Juni P şi colab.: Stenturi cu eluţie de sirolimus şi paclitaxel pentru revascularizarea coronariană. N Engl J Med 2005;353(7):653-62.

Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, et al: O comparaţie prospectivă randomizată între stenturile paclitaxel şi sirolimus în lumea reală a cardiologiei intervenţionale: studiul TAXi. J Am Coll Cardiol 2005;45(2):308-11.

Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Ong AT şi colab.: Rezultatul clinic de un an după stentarea coronariană a vaselor foarte mici folosind stenturi cu eluţie de sirolimus şi paclitaxel de 2,25 mm: o comparaţie între registrele CERCETARE şi CĂUTARE T. J Invasive Cardiol 2005;17(8):409-12.

Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE: Pierderea tardivă a diametrului lumenului şi restenoza binară pentru compararea stentului cu eluţie de medicament. Circulation 2005;111(25):3435-42.

Kastrati A, Dibra A, Eberle S şi colab.: Stenturi cu eluţie de sirolimus vs stenturi cu eluţie de paclitaxel la pacienţii cu boală coronariană: Meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA 2005;294(7):819-25.

Meredith IT, Whitbourn R, şi colab.: Primul studiu în om al sistemului de stent încapsulat în fosforilcolină cu eluţie ABT-578 Endeavour în leziunile arterei coronare native de novo: studiul Endeavour I. Eurointervention 2005;1:157-64.

Wijns W, Kuntz R, Laarman GJ şi colab.: Rezultate clinice de 12 luni Endeavour II: un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric al sistemului de stent cu eluţie Endeavour ABT-578 pentru tratamentul arterelor coronare native. Am J Cardiol 2005;96:181H.

Schampaert E, Reeves F, Palisaitis DA, et al: Eficacitatea şi siguranţa la 3 ani a stentului cu eluţie de sirolimus pentru tratamentul pacienţilor cu leziuni lungi în vase mici din studiul multicentric canadian, randomizat, dublu-orb C-SIRIUS. Am J Cardiol 2005;96:53H.

Vijayakumar M, Lemos PA, Aoki J şi colab.: Stenturi cu eluţie de sirolimus pentru tratamentul leziunilor ostiale aterosclerotice.

J Invasive Cardiol 2005;17(1):10-12.

Park DW, Lee BK, Park KH şi colab.: Stenturi cu eluţie de medicamente versus stenturi cu metal goale în tratamentul bolilor coronariene aorto-ostiale. Am J Cardiol 2005;96:183H.

Park DW, Lee BK, Park YH şi colab.: Comparaţie a rezultatelor angiografice şi clinice ale implantării de stent cu eluţie de sirolimus la leziunile coronariene ostiale versus nonostiale. Am J Cardiol 2005; 96:181H.

Leon MB, Popma JJ, Siegel RM şi colab.: Rezultate pe termen lung după stent cu eluţie de sirolimus în leziuni ale vaselor mici: O analiză integrată a şase studii multicentrice [rezumat]. J Am Coll Cardiol 2005;45(3),64A.

Holmes DR, Jr, Kereiakes DJ: Abordarea vaselor mici în era stenturilor cu eliberare de medicamente. Rev Cardiovasc Med 2005;6 Suppl 1:S31-37.

Mauri L, O'Malley AJ, Cutlip DE şi colab.: Efectele lungimii stentului şi a lungimii leziunii asupra restenozei coronariene. Am J Cardiol 2004; 93(11):1340-6, A1345.

Mauri L, O'Malley AJ, Popma JJ, et al: Comparaţie între riscul de tromboză şi restenoză din lungimea stentului cu eluţie de sirolimus faţă de stenturile metalice goale. Am J Cardiol 2005;95(10):1140-5.

Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ, et al: Relaţia dintre pierderea tardivă a diametrului lumenului cu restenoza coronariană în stenturile cu eluţie de sirolimus. Circulation 2005;111(3):321-7.

Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, et al: Implantarea de stent cu eluţie de sirolimus foarte lungă pentru leziuni coronariene de novo. Am J Cardiol 2004;93(7):826-9.

Kimura M, Mintz GS, Lui J şi colab.: Analiza cu ultrasunete intravasculare în serie a remodelării vasculare la locurile de apoziţie incompletă a stentului după implantarea de stent cu eluţie de sirolimus. Am J Cardiol 2005;96:171H.

Hong MK, Kim YH, Lee BK şi colab.: O analiză cu ultrasunete intravasculare a diferitelor mecanisme de malapunere tardivă a stentului între stenturile cu eluţie de sirolimus şi paclitaxel. Am J Cardiol 2005;96:172H.

Chieffo A, Tsagalou E, Iakovou I, şi colab: Jacket full metal with drug-eluting stents in left anterior descending artery. Am J Cardiol 2004;94(6):221E.

Vijayalakshmi K, Wright R, Hall J, et al: Full metal jacket in drug-eluting stent (DES) era: Rezultate imediate şi pe termen mediu atunci când nu se efectuează urmărirea angiografică de rutină. Am J Cardiol 2005;96:129H.

Aoki J, Rodriguez Granillo GA, McFadden EP, et al: „Jacket full metal" (lungimea stentului > sau = 64 mm) folosind stenturi cu eliberare de medicament pentru leziuni de novo ale arterei coronare. Am Heart J 2005; 150(5):994-9.

Baim DS, Wahr D, George B şi colab.: Studiu randomizat al unui dispozitiv de protecţie embolic distal în timpul intervenţiei percutanate a grefelor de bypass aorto-coronar din vena safenă. Tiraj 2002;105:1285-90.

Stone GW, Rogers C, Hermiller J, şi colab.: Comparaţie randomizată a protecţiei distale cu un cateter pe bază de filtru şi un sistem de ocluzie şi aspiraţie cu balon în timpul intervenţiei percutanate a grefelor de bypass aorto-coronarian bolnave de venă safenă. Circulation 2003;108:548-53.

McClure S, Webb J: Stenturi cu eluţie de droguri şi intervenţia grefei de venă safenă. J Invasive Cardiol 2004;16(5):234-5.

Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, et al: Tratamentul leziunilor grefei de venă safenă cu stenturi cu eluţie de medicamente: rezultat imediat şi la mijlocul termenului. J Am Coll Cardiol 2005;45(7):989-94.

Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA şi colab: Eficacitatea stentului cu eluţie de sirolimus în tratamentul bolii grefei de venă safenă. J Invasive Cardiol 2004;16(5):230-3.

Cosgrave J, Biondi-Zoccai G, Melzi G şi colab.: Stenturi cu eluţie de paclitaxel şi sirolimus pentru tratamentul ocluziilor totale cronice. Am J Cardiol 2005;96:162H.

Hoye A, Tanabe K, Lemos PA şi colab: Reducere semnificativă a restenozei după utilizarea stenturilor cu eluţie de sirolimus în tratamentul ocluziilor totale cronice. J Am Coll Cardiol 2004;43:1954-8.

Agostoni P, Valgimigli M, Biondi-Zoccai GG şi colab.: Eficacitatea clinică a stentării metalice goale în comparaţie cu angioplastia cu balon în ocluziile coronariene totale: Perspective dintr-o privire de ansamblu sistematică a trialurilor randomizate în lumina erei stenturilor cu diluare de droguri. Am Heart J 2006;151(3):682-9.

Stone GW, Mehran R, Colombo A, şi colab: Recanalizarea percutanată a arterelor coronare ocluzate cronic: Un document de consens: Part I. Circulation 2005;112(15): 2364-72.

Stone GW, Moussa I, Hoye A, et al: Recanalizarea percutanată a arterelor coronare ocluzate cronic: un document de consens: Partea II. Circulation 2005;112(16):2530-7.

Colombo A: Leziuni de bifurcaţie. Ital Heart J 2005;6(6):475-88.

Costa RA, Carlier SG, Lansky AJ şi colab.: Leziuni coronare bifurcative tratate cu tehnica „zdrobirii": o analiză cu ultrasunete intravascular. J Am Coll Cardiol 2005;46(4):599-605.

Colombo A, Moses JW, Morice MC şi colab: studiu randomizat pentru a evalua stenturile cu eluţie de sirolimus implantate la leziunile de bifurcaţie coronariană. Circulation 2004;109(10):1244-9.

Valgimigli M, Aoki J, Garcia-Garcia HM şi colab.: Implantarea de stent cu eluţie de sirolimus versus paclitaxel pentru tratamentul percutanat al bolii coronariene principale stângi: o analiză pe termen lung combinată de CERCETARE şi CĂUTARE T. J Am Coll Cardiol 2006;47(3):507-14.

Agostoni P, Van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA, et al: Comparaţie a rezultatului precoce al intervenţiei coronariene percutanate pentru boala arterială coronariană principală stângă neprotejată în era stent cu eliberare de medicament cu versus fără ghidaj ultrasonic intravascular. Am J Cardiol 2005;95(5):644-7.

Chieffo A, Bonizzoni E: Rezultatele timpurii şi pe termen mediu ale implantării de stent cu diluare medicamentoasă în circulaţia principală stângă neprotejată 2005;111:791-5.

Valgimigli M, Ong AT: Rezultatul clinic pe termen scurt şi lung după implantarea de stent cu eliberare de medicament pentru tratamentul percutanat al bolii coronariene principale stângi: Perspective din stent cu eluţie de rapamicină şi Taxus evaluat la registrele Spitalului de Cardiologie Rotterdam (CERCETARE şi CĂUTARE T). Tiraj 2005;111:1383-9.

Sabate M, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, şi colab., pentru anchetatori DIABET: Comparaţie randomizată a stentului cu eluţie de sirolimus versus stentul standard pentru revascularizarea coronariană percutanată la pacienţii diabetici: studiu cu diabet şi stent cu eluţie de sirolimus (DIABET). Circulation 2005;112(14):2175-83.

Serruys PW, Morice MC: Studiu de terapii de revascularizare arterială. II. Stenturi cu eluţie de sirolimus pentru tratamentul pacienţilor cu leziuni de novo de artere coronare multivasale. Eurointervention 2005;1:147-56.

Serruys PW, van Herwerden LA: Rezultatele de cinci ani după stentarea coronariană versus intervenţia chirurgicală de bypass pentru tratamentul bolii multivasale: analiza finală a studiului randomizat al terapiilor de revascularizare arterială (ARTS). J Am Coll Cardiol 2005;46:575-81.

Kandzari DE, Roe MT, Ohman EM, et al: Frecvenţa, predictorii şi rezultatele utilizării stentului cu eliberare de medicament la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST cu risc ridicat. Am J Cardiol 2005;96(6):750-5.

Moses JW, Nikolsky E, Lasala JM şi colab.: Rezultate cu stent cu eluţie de paclitaxel la pacienţii cu sindroame coronariene acute: Analiză din studiul TAXUS-IV. J Am Coll Cardiol 2005;45(8):1165-71.

Cohen MG: Stenturi cu eluţie de medicamente în infarctul miocardic acut: ştiinţa ajunge din urmă cu practica? JAMA 2005;293(17):2154-6.

Schofer J, Silber S: Stenturi cu eluţie medicamentoasă pentru restenoza în stent şi infarctul miocardic acut: date prezente din studii nerandomizate. Herz 2004;29(2):195-200.

Dangas G, Mehran R, Tcheng JE, pentru anchetatorii CADILLAC: predictori şi rezultate ale trombozei precoce după angioplastia cu balon faţă de stentarea primară în infarctul miocardic acut şi utilitatea abciximabului (procesul CADILLAC). Am J Cardiol 2004;94(8):983-8.

Lemos PA, Hofma SH: Beneficiul clinic pe termen scurt şi lung al stenturilor cu eluţie de sirolimus în comparaţie cu stenturile goale convenţionale pentru pacienţii cu infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2004;43:704-8.

Weber F, Schwarz C, Holzhausen C şi colab.: Stenturi cu eluţie de sirolimus pentru intervenţia coronariană percutanată în infarctul miocardic acut: Lecţie dintr-o comparaţie controlată de caz a metalului gol versus stenturile cu eluţie de medicamente în leziunile încărcate de trombus. Z Kardiol 2004;93(12):938-43.

Saia F, Lemos PA, Lee CH, et al: Implantarea de stent cu eluţie de sirolimus în infarctul miocardic acut cu supradenivelare ST:

Un studiu clinic şi angiografic. Tiraj 2003;108(16): 1927-29.

Ajani AE, Sharma AK, Cha DH şi colab.: Urmărire de trei ani după terapia cu radiaţii gamma intracoronariane pentru restenoza în stent. Încheietura originală (Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial). Cardiovasc Radiat Med 2001;2(4):200-4.

Holmes DR, Teirstein P, Satler L şi colab: Stenturi cu eluţie de sirolimus vs brahiterapie vasculară pentru restenoza în stent în stenturile metalice goale: studiu randomizat SISR. JAMA 2006;295(11): 1264-73.

Dangas G, Mehran R, Farkouh M, şi colab.: Stenturi cu eluţie de droguri Sirolimus pentru pacienţii diabetici care sunt candidaţi slabi pentru alte opţiuni de revascularizare: Rezultatele Registrului Secure Compassionate Use. Am J Cardiol 2003;92(6).

Teirstein PS, Dangas GD, Negoita M, et al: Stenturi cu eluţie de sirolimus pentru brahiterapie eşuată: rezultate actualizate din registrul SECURE. Circulaţia 110(17), 2004.

Costa MA, Angiolilo DJ, Zenni MM şi colab.: Urmărirea pe un an a pacienţilor cu grefă bypass faţă de boală coronariană nativă tratată cu stent cu eluţie de sirolimus în studiul SECURE. Circulaţia 110(17), 2004.

Saia F, Lemos PA, Sianos G, et al: Effectiveness of sirolimus- eluting stent implantation for recurent in-stent restenosis after brahitherapy. Am J Cardiol 2003;92(2):200-3.

Belardi JA, Cura F, Albertal M, şi colab.: Utilizarea stenturilor cu eliberare de medicamente pentru tratamentul restenozei în stent în practica clinică de rutină. Coron Artery Dis 2005;16(5):327-30.

Degertekin M, Regar E, Tanabe K şi colab.: Stent cu eluţie de sirolimus pentru tratamentul restenozei complexe în stent: prima experienţă clinică. J Am Coll Cardiol 2003;41(2):184-9.

Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA, et al: Implantarea de rutină a stentului cu eluţie de sirolimus pentru restenoza neselectată în stent: Perspective din stentul cu eluţie de rapamicină evaluat la registrul Spitalului de Cardiologie Rotterdam (CERCETARE). Heart 2004;90(10):1183-8.

Mehran R, Abizaid AS, Mintz GS şi colab: Modele angiografice ale restenozei în stent: clasificare şi implicaţii pentru rezultatul pe termen lung. Circulaţie. 1999;100(18):1872-8.

Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, et al: Restenoză coronariană după implantarea de stent cu eluţie de sirolimus: Descriere morfologică şi analiză mecanică dintr-o serie consecutivă de cazuri. Circulation 2003;108(3):257-60.

Colombo A, Stankovic G, Corvaja N şi colab.: Observaţii preliminare privind modelul angiografic al restenozei după implantarea de stent cu eluţie de rapamicină. Tiraj 2003; 107(17):2178-2180.

Iakovou I, Schmidt T, Ge L şi colab.: Modele angiografice de restenoză după implantarea de stent cu eluţie de paclitaxel. J Am Coll Cardiol 2005;45(5):805-6.

Fujii K, Mintz GS, Kobayashi Y, et al. Contribuţia subexpansiunii stentului la recurenţă după implantarea de stent cu eliberare de sirolimus pentru restenoza în stent. Circulation 2004;109(9): 1085-88.

Hong MK, Lee CW, Park DW şi colab.: Malapunerea tardivă a stentului după implantarea de stent cu eliberare de medicamente: o analiză cu ultrasunete intravasculară cu urmărire pe termen lung. Circulation 2006;113(3):414-19.

Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG şi colab.: Distribuţia neuniformă a strutului se corelează cu mai multă hiperplazie neointimală după implantarea de stent cu eluţie de sirolimus. Tiraj 2004; 110(22):3430-34.

Sakurai R, Morino Y, Sonoda S, pentru investigatorii studiului SIRIUS: predictori ai stenozei marginale după eluţia de sirolimus

desfăşurarea stentului (o analiză cu ultrasunete intravasculară cantitativă din studiul SIRIUS). Am J Cardiol 2005;96(9): 1251-3.

Lemos PA, Arampatzis CA, Hoye A şi colab.: Restnoza stent post-sirolimus-eluting tratată cu intervenţie percutanată repetată: rezultate angiografice şi clinice tardive. Circulation 2004;109(21):2500-2.

Porto I: Utilizarea unui stent cu eluţie de sirolimus pentru a trata eşecul unui stent cu eliberare de paclitaxel cu eliberare nepolimer implantat pentru restenoza instent. J Invasive Cardiol 2005;17(5):270-3.

Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG şi colab.: Evaluarea cu ultrasunete intravasculară a leziunilor cu insuficienţă a vasului ţintă după implantarea de stent cu eluţie de sirolimus. Am J Cardiol 2005;95(4):498-2.

Fujii K, Carlier SG, Mintz GS şi colab. Subexpansiunea stentului şi stenoza segmentului de referinţă rezidual sunt legate de tromboza stentului după implantarea stentului cu eluţie de sirolimus: un studiu cu ultrasunete intravascular. J Am Coll Cardiol 2005;45(7):995-8.

Meucci F, Vittori G, Margheri M, şi colab: Risc crescut de tromboză subacută după suprapunerea cu stenturile cu eluare medicamentoasă: o analiză din Studiul de evaluare retrospectivă comparativă italiană (RECIPE) din lumea reală. J Am Coll Cardiol 2005;45(3).

Iakovou I, Biondi-Zoccai G, Airoldi F şi colab: Un scor de risc simplu pentru predicţia trombozei după implantarea de stent cu eluţie de medicament. Am J Cardiol 2005;96:175H.

Ge L, Tsagalou E, Sangiorgi GM şi colab.: Tromboză după implantarea de stent cu diluare medicamentoasă în leziunile bifurcaţionale prin tehnica stentului de zdrobire. J Am Coll Cardiol 2005;45(3).

Ong AT, Hoye A, Aoki J, et al. Incidenţa de treizeci de zile şi rezultatul clinic de şase luni al ocluziei trombotice a stentului după implantarea stentului cu sirolimus sau paclitaxel. J Am Coll Cardiol 2005;45(6):947-53.

Ong AT, Aoki J, Kutryk MJ şi colab: Cum să accelerezi endotelizarea stenturilor. Arch Mal Coeur Vaiss 2005;98(2):123-6.

Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al: Incidenţa, predictorii şi rezultatul trombozei după implantarea cu succes a stentului cu eluţie de medicament. JAMA 2005;293(17):2126-30.

Chieffo A, Orlic D, Stankovic G şi colab: Tromboza stentului intraprocedural în timpul implantării stentului cu eluţie de sirolimus. Circulation 2004;109(22):2732-6.

McFadden EP, Stabile E, Regar E şi colab.: Tromboza tardivă în stenturile coronariene cu eluţie medicamentoasă după întreruperea terapiei antiplachetare. Lancet 2004;364(9444):1519-21.

Ong AT, McFadden EP, Regar E şi colab.: Evenimente de tromboză de stent angiografică tardivă (LAST) cu stenturi cu eluţie de medicament. J Am Coll Cardiol 2005;45(12):2088-92.

Smith SC, Jr, Hirshfeld JW, Jr, Jacobs AK: ACC/AHA/SCAI 2005 Ghid de actualizare pentru intervenţia coronariană percutanată Rezumat Articolul: Un raport al ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. Circulaţie. 2006;113(1):156-75.

Dangas G, Lasic Z, Mehran R şi colab.: Eficacitatea utilizării concomitente a bivalirudinei şi a stenturilor cu eluare de droguri (din studiul prospectiv, multicentric BivAlirudin şi STENS [ADEST]). Am J Cardiol 2005;96(5):659-63.

Lincoff AM KN, Kereiakes DJ, Feit F, pentru investigatorii REPLACE-2: Eficacitatea pe termen lung a bivalirudinei şi blocarea provizorie a glicoproteinei IIb/IIIa vs heparină şi blocarea planificată a glicoproteinei IIb/IIIa în timpul revascularizării coronariene percutanate: studiu randomizat REPLACE-2. JAMA 2004;292(6):696-703.

Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ şi colab: Abciximab la pacienţii cu sindroame coronariene acute, supuşi intervenţiei coronariene percutanate după pretratament cu clopidogrel:

Studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA 2006;295(13):1531-38.

Steinhubl SR, Mann JT 3rd, Fry ET, pentru anchetatorii CREDO: Clopidogrel pentru reducerea evenimentelor în timpul observaţiei. Terapia antiplachetă orală dublă timpurie şi susţinută după intervenţia coronariană percutanată: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;288(19):2411-20.

Mehta SR YS, Peters RJ, Bertrand ME, pentru Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE) Investigatori: Efectele pretratamentului cu clopidogrel şi aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutanate: studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358(9281):527-33.

Bennett CL, Weinberger PD, Rozenberg Ben-Bror K şi colab.: Purpura trombotică trombocitopenie asociată cu ticlopidină: o revizuire a 60 de cazuri. Ann Intern Med 1998;128(7): 541-44.

Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK şi colab.: TTP asociat cu Clopidogrel: O actualizare a eforturilor de farmacovigilenţă efectuate de cercetători independenţi, furnizori de produse farmaceutice şi Administraţia pentru Alimente şi Medicamente. Stroke 2004;35(2):533-37.

Lee SW, Park SW, Hong MK şi colab.: Terapie antiplachetă triplă versus dual după stentarea coronariană: impact asupra trombozei stentului. J Am Coll Cardiol 2005;46(10):1833-37.

Capitolul 8

Opţiuni de revascularizare pentru cardiopatia ischemică: bypass coronarian şi intervenţie coronariană percutanată

Oon C. Ooi, Charles J. Mullany şi Charanjit S. Rihal

CUPRINS CAPITOLUL

Eficacitatea revascularizării: CABG 1

Eficacitatea revascularizării: PCI 158

Beneficiile relative ale PCI şi CABG 159

Situaţii speciale 159

Abordări actuale ale deciziilor de revascularizare 170

Prevenţie secundară pe termen lung 172

Grefa de bypass coronarian (CABG) şi intervenţia coronariană percutanată (PCI) sunt cele mai frecvent efectuate proceduri majore în lume astăzi. Se estimează că aproximativ 550.000 de proceduri CABG şi 1.000.000 de proceduri PCI sunt acum efectuate în fiecare an în Statele Unite şi că aceste intervenţii reprezintă o proporţie semnificativă a cheltuielilor pentru îngrijirea sănătăţii. Costurile estimate de îngrijire a sănătăţii asociate cu tratamentul bolii coronariene (CAD) şi revascularizare variază între 12 şi 20 de miliarde de dolari în fiecare an.1 În consecinţă, CABG şi PCI au fost supuse unui control intens de către public, profesia medicală, organizaţiile guvernamentale şi plătitorii terţi. Au fost adunate mari baze de date naţionale pentru a monitoriza rezultatele individuale ale medicilor, spitalelor şi regiunilor şi pentru a asigura îmbunătăţiri ale calităţii acolo unde este necesar. În 1989, Society of Thoracic Surgeons (STS) a creat o bază de date naţională pentru chirurgia cardiacă.2 Această bază de date conţine acum informaţii privind procedurile chirurgicale cardiace la peste 2,2 milioane de pacienţi care au suferit o intervenţie chirurgicală pe o perioadă de 10 ani (1995 până în 2004), iar dintre aceştia, 73% au suferit CABG izolat. Există şi baze de date similare pentru PCI. Acestea includ Registrul Naţional de Date Cardiovasculare al Colegiului American de Cardiologie (ACC-NCDR) cu date pe 6 ani privind 800.000 de pacienţi şi baza de date Sistemul de Raportare a Angioplastiei Coronare din New York State.3,4 Numeroase publicaţii şi iniţiative s-au bazat pe aceste baze de date chirurgicale şi angioplastie.

Există trei indicaţii largi pentru revascularizarea miocardică: pentru a îmbunătăţi prognosticul (probabilitatea de supravieţuire); pentru ameliorarea simptomelor; şi pentru a preveni evenimentele nefatale, cum ar fi infarctul miocardic (IM), aritmiile sau insuficienţa cardiacă. Indicaţiile revascularizării şi comparaţiile modurilor de revascularizare au fost bine studiate în mari baze de date naţionale şi studii clinice prospective randomizate şi, pentru mulţi pacienţi, selecţia tratamentului este adesea clară şi bine stabilită. Cu toate acestea, pe măsură ce terapia farmaceutică şi intervenţională evoluează, cea mai bună formă de revascularizare continuă să fie dezbătută pentru un număr semnificativ de pacienţi.

EFICACITATEA REVASCULARIZĂRII: CABG

Primele studii randomizate din anii 1970 au stabilit pentru prima dată CABG ca un tratament eficient pentru angina pectorală. Aceste studii au inclus European Coronary Artery Surgery Study (ECSS), 5 Veterans' Administration Cooperative Study (VA) 6 şi Coronary Artery Surgery Study (CASS). 7 Rezultatele acestor studii au indicat că CABG a fost mai eficientă decât terapia medicală în ameliorarea anginei pectorale şi că bypass-ul a îmbunătăţit probabilitatea de supravieţuire lungă a pacienţilor cu stem mai lung de 50% la pacienţii cu stema lungă. boala triplu-vaselor, în special cu scăderea funcţiei ventriculare stângi (fracţia de ejecţie [FE] <50%) şi la pacienţii cu boală a două vase şi stenoză a arterei descendente anterioare stângi (LAD) > 50%. Cu toate acestea, aceste studii timpurii au avut tendinţa de a include pacienţi cu risc scăzut şi doar 20% dintre aceşti pacienţi au avut o FE <50%. Aproape toţi pacienţii erau bărbaţi cu vârsta cuprinsă între 40 şi 60 de ani, iar terapia medicală s-a limitat la nitraţi şi Ş-blocante. La acea vreme, aspirina şi agenţii de scădere a lipidelor nu erau de uz general pentru pacienţii cu boală coronariană.

Vârsta medie a pacienţilor care efectuează CABG este acum de 68 de ani,2 şi aceşti pacienţi sunt mai susceptibili de a avea diabet zaharat, insuficienţă renală, hipertensiune arterială, boală cerebrovasculară, boală pulmonară cronică, afectare a funcţiei ventriculare stângi, boală extinsă a triplu-vaselor şi să fi suferit o procedură mai devreme - de obicei revascularizare percutanată cu sau fără desfăşurare de stent. De la aceste studii timpurii, au existat progrese semnificative în managementul medical, percutanat şi chirurgical al CAD. Utilizarea Ş-Blockerului este acum mai răspândită, iar introducerea de noi agenţi antiplachetari, inhibitori ai HMG-CoA reductază şi inhibitori ACE a revoluţionat managementul medical al acestor pacienţi. Tehnicile de revascularizare percutanată sunt acum comune şi continuă să evolueze cu tehnologie avansată, abilităţi îmbunătăţite ale operatorului, stenturi neacoperite şi acoperite, terapie adjuvantă şi braditerapie. S-a îmbunătăţit, de asemenea, managementul operativ şi perioperator al pacienţilor care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass, cu o utilizare mai mare a grefei arteriale, proceduri mai puţin invazive şi o atenţie mai bună pentru prevenirea secundară. În timp ce la momentul studiului CASS, doar 14% dintre pacienţi au primit o grefă de arteră mamară internă (IMA), 7 aproape toţi pacienţii care suferă acum CABG primesc cel puţin o grefă arterială, de obicei IMA stângă.

EFICACITATEA REVASCULARIZĂRII: PCI

PCI versus terapie medicală

O meta-analiză a şase studii clinice randomizate (RCT) prospective (vezi capitolul 1), a comparat angioplastia cu balon şi terapia medicală şi a implicat 1904 pacienţi cu boală coronariană neacută.8,9 Printre pacienţii cu risc scăzut cu boală coronariană simptomatică (angioplastia II sau mai mare a SCC şi mortalitatea medie a balonului pe an de control a oferit un balon pe an de control superioară, dar un nivel de control al bolii superioare pe an). a fost asociată cu o nevoie mai mare de CABG ulterioară. Nu a existat un impact semnificativ asupra morţii ulterioare, IM sau angioplastiei ulterioare cu balon. Aceste date au sugerat că angioplastia cu balon a fost indicată dacă nivelul dorit de ameliorare anginoasă şi activitate fizică nu poate fi atins doar cu terapia medicală şi că angioplastia profilactică cu balon nu ar putea fi recomandată pentru tratamentul bolii coronariene în absenţa anginei sau a ischemiei. Experienţa iniţială cu angioplastia cu balon a fost afectată de restenoză, fiind necesară repetarea procedurilor de până la 34% dintre pacienţi la 1 an.10

Stenturi Bare-Metal

Incidenţa mare a restenozei după angioplastia cu balon a fost abordată iniţial prin introducerea stenturilor metalice goale (BMS). Introdus iniţial pentru tratamentul disecţiilor coronariene după angioplastia cu balon, BMS a fost adoptat rapid de către clinicieni pentru utilizare de rutină în timpul angioplastiei cu balon, conducând astfel la îmbunătăţiri imediate în siguranţa şi succesul procedurii. În special, rata CABG de urgenţă a scăzut de la aproximativ 5% la <1% şi succesul angiografic a devenit de rutină şi independent de morfologia leziunii. Efectele terapeutice pe termen scurt ale acestor

stenturi au fost evaluate în mai multe studii11-13 şi, deşi restenoza a fost redusă semnificativ, ea a continuat să fie o problemă clinică semnificativă după angioplastie (Fig. 8-1).11 O meta-analiză a 25 de studii clinice randomizate care implică BMS versus balonul de către Institutul Naţional de Angioplastie din Marea Britanie, Serviciul National de Excelenţă pentru Sănătate cu balon, Institutul Naţional de Angioplastie din Regatul Unit, The National Health Service. a constatat că nu au existat diferenţe semnificative în ratele globale de mortalitate sau incidenţa IM la 4 până la 11 luni de urmărire. Mai important, totuşi, desfăşurarea stentului a scăzut probabilitatea repetării procedurilor de revascularizare cu aproape 50% (12,4% faţă de 20,6%).13

Stenturi cu eliberare de medicamente

În ciuda introducerii BMS, restenoza a continuat să fie principalul factor limitator al revascularizării percutanate. În consecinţă, mulţi agenţi au fost utilizaţi ca stent

Figura 8-1 Curbele Kaplan-Meier pentru revascularizarea leziunii ţintă. Mai puţini pacienţi din grupul cu stent decât din grupul cu angioplastie au necesitat revascularizarea leziunii ţintă din cauza ischemiei. (Adaptat de la Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:496-501, cu permisiunea.)

acoperiri în speranţa de a preveni tromboza, proliferarea neointimală şi restenoza ulterioară. Acestea au inclus agenţi antitrombotici (heparină), antiproliferative (paclitaxel, actinomicina-D), imunosupresoare (sirolimus) şi antiinflamatoare (dexametazonă). Polimerii nemedicamentali (de exemplu, fosforilcolina, care inhibă agregarea trombocitelor) au fost, de asemenea, utilizaţi. Doi agenţi, sirolimus şi paclitaxel, sunt acum aprobaţi ca medicamente antiproliferative pentru stenturile cu eluţie de droguri (DES).14 Polimerul utilizat pentru a lega medicamentul în DES controlează viteza de eliberare a medicamentului în peretele arterial. Toate DES aprobate în prezent sunt o combinaţie dispozitiv-polimer-medicament.

Rezultatele pe termen mediu din mai multe studii clinice randomizate şi o meta-analiză a DES versus BMS sugerează că, în comparaţie cu BMS, DES ratele substanţial mai scăzute ale restenozei angiografice şi necesitatea ulterioară de revascularizare repetată (Fig. 8-2).15-17 Deşi nu există dovezi de reducere a ratelor de deces şi IM, aceste studii nu au fost suficient de puternice pentru a examina astfel de rezultate. Reducerea evenimentelor cardiace adverse majore în studiile DES poate fi atribuită în întregime reducerii revascularizărilor leziunilor ţintă repetate.

De asemenea, a fost recunoscut că anumite modele şi caracteristici ale stentului sunt asociate cu rezultate clinice îmbunătăţite. Acestea includ stenturi cu tub fante versus stenturi spiralate, 18 stenturi de a doua generaţie19,20 şi stenturi cu lupte mai subţiri.21,22

Au fost dezvoltate modele mai noi de stenturi în speranţa că vor reduce şi mai mult ratele de restenoză. Acestea includ stenturi subţiri care utilizează polimerul ne-bioabsorbabil fosforilcolină pentru a elibera analogul de sirolimus ABT-578, stenturi cu o platformă de aliaj metalic de cobalt-crom de mare capacitate23 şi stenturi biodegradabile care asigură schela pentru a preveni închiderea bruscă a vasului în faza acută şi apoi dezintegrarea treptat.

S-a exprimat îngrijorarea că urmărirea clinică şi angiografică relativ scurtă în majoritatea studiilor DES, de 6 până la 12 luni, poate fi prea scurtă pentru ca progresia întârziată a hiperplaziei neo-intimale să devină evidentă.25,26 Până acum, pe termen lung

Nu. la Risc

Stent sirolimus 533 529 527 524 520 515 509 505 493 477 Stent standard 525 523 521 514 506 481 474 465 451 436 Figura 8-2 rata de supravieţuire fără eşec de la pacienţii care au primit o ţintă de supravieţuire de la pacienţii fără eşec real Stent cu eluare de sirolimus sau un stent standard. Rata de supravieţuire fără evenimente a fost semnificativ mai mare în grupul cu stent sirolimus decât în grupul cu stent standard (P < 0,001 prin testele Wilcoxon şi log-rank). (Adaptat de la Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al: Stenturi cu eluţie de sirolimus versus stenturi standard la pacienţii cu stenoză într-o arteră coronară nativă. N Engl J Med 2003;349:1315-23, cu permisiunea.)

Datele de urmărire din studiile observaţionale ale stenturilor cu sirolimus-eluating nu sugerează o „recuperare" întârziată în hiperplazia neointimală.27,28 Rate scăzute de revascularizare a leziunii ţintă şi a altor evenimente cardiace adverse majore până la 3 ani după implantarea dispozitivului au fost găsite în studiul RAVEL. Stenturi cu eluţie de sirolimus versus 33,1% la pacienţii alocaţi la BMS (P = 0,002).

Ca şi în cazul majorităţii noilor tehnologii, studiile efectuate pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea înrolează doar o mică parte din întregul univers de pacienţi cu CAD care ar fi potenţial eligibili pentru DES. PCI cu leziuni multiple cu DES nu a fost inclusă în niciun studiu. Pacienţii cu un IM recent sau cu un EF scăzut au fost, de asemenea, excluşi. Lungimea leziunii şi diametrul vasului de referinţă al vaselor tratate reflectă de obicei leziuni discrete cu risc scăzut în vasele de calibru mediu. Pe baza acestor variabile, pacienţii înrolaţi în studiile DES au avut un risc scăzut de restenoză angiografică în general.17 (Vezi capitolele 6 şi 7 pentru discuţii suplimentare).

BENEFICII RELATIVE ALE PCI ŞI CABG

Controverse considerabile au existat şi continuă să existe cu privire la beneficiile relative ale PCI faţă de CABG. Până la 15 studii randomizate care compară PCI, cu sau fără stenturi, şi CABG au fost publicate şi au fost revizuite pe larg atât de Eagle şi colegii30, cât şi de

Hoffman şi asociaţii.31 În rezumat, aceste studii au arătat că CABG tinde să ofere o mai bună ameliorare a anginei cu mai puţină nevoie de repetarea procedurilor decât PCI. Cu toate acestea, costurile iniţiale sunt mai mici cu PCI, complicaţiile apar mai rar, iar pacienţii se pot întoarce la muncă mai devreme. Din cauza nevoii mai mari de reintervenţii, pacienţii cu PCI generează costuri similare pe termen lung. Supravieţuirea pe termen lung tinde să fie similară cu cele două forme de tratament, cu excepţia pacienţilor diabetici pentru care CABG este tratamentul superior. În meta-analiză raportată de Hoffman,31 pentru pacienţii cu boală multivasală, CABG a oferit un avantaj de supravieţuire la 5 până la 8 ani, iar pentru diabetici, un avantaj de supravieţuire la 4 ani (Fig. 8-3). Stenturile au redus nevoia de repetare a procedurilor cu aproximativ 50%.31 Din păcate, pacienţii înscrişi în astfel de studii nu sunt întotdeauna reprezentativi pentru populaţia globală de pacienţi cu CAD; prin urmare, rezultatele unor astfel de studii nu sunt neapărat aplicabile populaţiei generale de pacienţi. Într-adevăr, doar 5% dintre pacienţii examinaţi cu boală multivasală au fost înrolaţi în aceste studii, iar pacienţii cu boală coronariană principală stângă au fost excluşi din astfel de studii.

Studiile de registru au oferit, de asemenea, informaţii valoroase cu privire la beneficiile relative ale terapiei medicale, PCI şi CABG, în special pentru populaţia globală de pacienţi cu CAD. Jones şi colegii de muncă32 au revizuit baza de date Duke cu 9263 de pacienţi cu CAD cărora li s-au efectuat ICP (2924 de pacienţi), CABG (3890 de pacienţi) sau numai terapie medicală (2449 de pacienţi). Pacienţii au fost urmăriţi o perioadă medie de 5,3 ani. Severitatea anatomică a stenozelor arterei coronare a definit cel mai bine beneficiul de supravieţuire din CABG şi PCI faţă de tratamentul medical. Toţi pacienţii cu boală a unui singur vas, cu excepţia celor cu stenoză LAD proximală >95%, au beneficiat de PCI comparativ cu CABG. Toţi pacienţii cu boală a trei vase şi cei cu boală a două vase cu stenoză LAD proximală >95% au fost trataţi cel mai bine prin CABG (Fig. 8-4). Descoperiri similare au fost găsite într-o analiză a 60.000 de pacienţi din Registrul PCI şi CABG din statul New York (Fig. 8-5).33 Pacienţii cu boală a trei vase sau cei cu stenoză LAD proximală severă (boală cu unul şi două vase) au obţinut o supravieţuire îmbunătăţită cu CABG în comparaţie cu PCI.

Atunci când se ia în considerare revascularizarea la un anumit pacient, trebuie luaţi în considerare mulţi factori. Acestea includ vârsta pacientului, anatomia coronariană, amploarea stenozelor, adecvarea tehnică fie pentru PCI, fie pentru CABG, comorbidităţile, funcţia ventriculară stângă, urgenţa procedurii şi, într-o oarecare măsură, preferinţa pacientului. Atât PCI cât şi CABG oferă o bună ameliorare a simptomelor la majoritatea pacienţilor care sunt selectaţi corespunzător. Aceste proceduri trebuie considerate complementare, iar mulţi pacienţi vor suferi ambele tehnici de revascularizare pe parcursul vieţii.

SITUAŢII SPECIALE

Diabet zaharat

Prevalenţa diabetului zaharat în Statele Unite este în creştere rapidă, reflectând creşterea rapidă a obezităţii. In 1999, 4,9% din populatia SUA a fost estimat ca sufera de diabet zaharat si pana in 2002, aceasta a crescut la 6,3%.34-36 Dintre persoanele in varsta de 60 de ani, 18,3% sunt estimate a fi diabetice. Aceste schimbări demografice sunt aproape sigur legate de îmbătrânirea populaţiei, stilul de viaţă sedentar, alimentaţia necorespunzătoare şi obezitatea. Această incidenţă alarmantă în creştere a diabetului are consecinţe importante legate de CAD şi managementul acesteia, precum şi pentru societate în ansamblu. Pentru diabeticii de tip I, rata mortalităţii din cauza bolilor cardiovasculare este de patru ori mai mare decât a populaţiei generale37, iar până la vârsta de 55 de ani, o treime dintre aceşti pacienţi vor fi murit din cauza CAD38.

Pentru diabeticii de tip II, incidenţa aterosclerozei este estimată a fi de două până la trei ori mai mare decât a populaţiei generale.39 Riscul unui infarct miocardic acut este de 20% peste 7 ani, cu o rată a mortalităţii spitaliceşti de 1,5 până la 2,0 ori mai mare decât cea a nediabeticii.40 În plus, diabeticii care suferă de infarct miocardic au mai multe şanse de a dezvolta congenicfar, şoc şi insuficienţă cardiacă recidivă, insuficienţă cardiacă recurentă şi recidivă. rata de supravieţuire mai scăzută.41 Astfel, diabetul zaharat ar trebui considerat o boală cardiovasculară la fel de mult ca o problemă endocrinologică, cu atât macro- şi micro-angiopatii.

Rezultatele clinice mai slabe observate în rândul pacienţilor diabetici cu CAD se datorează probabil unor factori multipli - boală renală coexistentă, hipertensiune arterială, boală vasculară periferică şi natura agresivă a CAD în sine. Comparativ cu persoanele care nu sunt diabetici, diabeticii sunt mai susceptibili de a avea boala principală stângă,42-46 boală multivasală, boală difuză cu diametre luminale mai mici şi un număr mai mare de plăci bogate în lipide care sunt mai predispuse la ruptură.47

Indicaţiile pentru revascularizare la diabetici sunt în general aceleaşi cu cele pentru pacienţii nediabetici. Acestea includ ameliorarea simptomelor, boala principală stângă, boala triplu-vasului - în special cu scăderea funcţiei ventriculare stângi şi angina pectorală severă. Cu toate acestea, pacienţii diabetici sunt mai susceptibili de a fi asimptomatici decât cei nediabetici, cu ischemie miocardică semnificativă. În absenţa anginei, poate să apară progresia ischemiei cu scăderea funcţiei ventriculare stângi şi acest lucru, în parte, poate explica prognosticul final mai prost la pacienţii diabetici. În absenţa anginei, Pilotul de ischemie cardiacă asimptomatică (Studiul ACIP) a arătat că revascularizarea coronariană a fost benefică la pacienţii selectaţi.48 La pacienţii cu BC cunoscută, când terapia a fost direcţionată de debutul anginei ulterioare, rata mortalităţii la 2 ani a fost de 6,6%. Pacienţii revascularizaţi în absenţa anginei dar ghidaţi de prezenţa ischemiei au avut o mortalitate la 2 ani de 1,1% (Fig. 8-6). Datorită naturii asimptomatice a CAD la diabetici, la aceşti pacienţi trebuie adoptată o abordare agresivă pentru a detecta ischemia miocardică şi pentru a recomanda revascularizarea ulterioară.

Datele din studiul BARI sugerează că pentru pacienţii diabetici cu boală cu două şi trei vase, supravieţuirea pe termen lung este superioară cu CABG în comparaţie cu PCI. În studiul BARI49, rata de supravieţuire la 5 ani a pacienţilor diabetici trataţi a fost de 73,1%

(semnificativ mai mică decât cea de 91,3% pentru pacienţii nediabetici), subliniind impactul grav pe care diabetul îl are asupra evoluţiei pacienţilor cu BC, indiferent de tratament. Diabeticii din studiul BARI au avut, de asemenea, mai multe şanse de a fi obezi, de sex feminin, hipertensivi şi de a avea funcţia renală afectată, boală vasculară periferică şi funcţia ventriculară stângă afectată. La 7 ani, rata mortalităţii pentru pacienţii cu CABG a fost de 23,6% şi pentru pacienţii cu PCI de 44,3%.50 Date similare care arată o tendinţă către rezultate îmbunătăţite cu CABG comparativ cu PCI pentru diabetici au fost observate şi în angioplastia Emory.

Figura 8-4 Rapoartele de risc ajustate comparând CABG şi PTCA pentru cele nouă grupuri de anatomie coronariană. CABG, grefa de bypass coronarian; PTCA, angioplastie coronariană transluminală percutanată; Prox, proximal; VD, numărul de vase bolnave; 95%, >95% stenoza arterei coronare. (Adaptat de la Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, et al: Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1013-25, cu permisiunea.)

CABG mai bine PTCA mai bine

O navă, fără LAD i ■ 1

Un vas, LAD non-proximal i ■ 1

Un vas, LAD proximal i ■ 1

Două nave, fără LAD i ■ 1

Două vase, LAD non-proximal i ■ 1

Două vase, LAD proximal i ■ 1

Trei vase, LAD non-proximal i ■ 1

Trei vase, LAD proximal i ■ 1

-1,2 -1 -0,8 -0,6 -0,4 -0,2 0 0,2 0,4 0,6 0,8 1

Ln (raport de pericol)

Figura 8-5 Intervalul de încredere de 95% pentru Ln (raportul de risc ajustat) al decesului pacientului CABG: decesul pacientului PTCA într-o perioadă de 3 ani (excluzând pacienţii cu infarct miocardic cu mai puţin de 24 de ore înainte de procedură). CABG, grefa de bypass coronarian; LAD, artera descendentă anterioară stângă; PTCA, angioplastie coronariană transluminală percutanată; (Adaptat de la Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, şi colab.: A

comparison of three-year survival after coronary artery bypass greft surgery and percutaneous transluminal coronarian angioplasty. J Am Coll Cardiol 1999;33:63-72, cu permisiunea.)

versus Chirurgie Trial (EAST)51 (rata de mortalitate la 8 ani: CABG 24,5%, PCI 39,9%), şi în Studiul de terapie de revascularizare arterială (ARTS)52 (rata de mortalitate la 3 ani: CABG 4,2%, PCI 7,1%). Aceste observaţii nu au fost reproduse în registrul BARI în care modul de revascularizare a fost selectat de preferinţa medicului.53 În acest registru, pacienţii mai bolnavi şi cu risc mai mare au avut tendinţa de a fi îndrumaţi preferabil pentru CABG, în timp ce cei cu grade mai mici de CAD au fost adesea supuşi PCI. În timpul urmăririi, pacienţii diabetici din Registrul BARI au avut rate de supravieţuire egale atunci când au fost trataţi fie prin PCI, fie prin CABG.53

Rata de supravieţuire îmbunătăţită observată la diabeticii cărora li se efectuează CABG pare să fie condiţionată de utilizarea unei grefe IMA pe artera coronară LAD (rată de supravieţuire la 7 ani: 83,2% IMA, n = 140), în timp ce supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor trataţi cu grefe de venă safenă a fost similară cu cei trataţi cu angioplastie cu balon (rata de supravieţuire: 7-45% angioplastie cu balon. vena safenă, n = 33).54 Pacienţii cu grefă IMA au prezentat o reducere dramatică a ratei mortalităţii după un IM ulterior în comparaţie cu pacienţii care nu au primit o grefă IMA (Fig. 8-7).54 Date suplimentare din BARI au indicat că diabeticii păreau să aibă o revascularizare mai completă şi mai puţin periclitate de miocard, care au avut risc de revascularizare după CABG, pacienţii cu diabet zaharat revascularizaţi cu CABG. Pacienţii diabetici au avut, de asemenea, rate crescute de restenoză după PCI în comparaţie cu cei nondiabetici, în timp ce permeabilitatea grefei la aceştia

efectuarea CABG (venoasă şi arterială) nu a fost influenţată de starea diabetică.55 Aceste date sugerează că avantajul de supravieţuire al CABG la diabetici poate fi legat de o revascularizare mai completă şi mai durabilă decât cea realizată prin PCI. Studiile actuale la populaţia diabetică cu CAD se concentrează pe revascularizarea mai timpurie şi utilizarea agenţilor sensibilizanţi la insulină (BARI 2D)56 şi pe rezultatele cu DES în comparaţie cu CABG (LIBERTATE).57

Mortalitatea operatorie şi morbiditatea după CABG sunt crescute la diabetici comparativ cu cei nondiabetici, în special diabetici insulinodependenţi.58 Într-o analiză a 41.663 de pacienţi diabetici înregistraţi în baza de date STS, ratele mortalităţii la 30 de zile la diabeticii nediabetici şi insulinodependenţi au fost de 2,5%, respectiv 4,6%. Accidentul vascular cerebral, insuficienţa renală şi complicaţiile infecţioase au fost, de asemenea, mai mari la diabeticii dependenţi de insulină (Tabelul 8-1).

Angina instabilă şi infarctul miocardic fără supradenivelare

Angiografia coronariană de urgenţă în vederea revascularizării este acum abordarea preferată pentru managementul pacienţilor care prezintă angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare (UA/NSTEMI). Deşi există o serie de avantaje teoretice pentru o abordare invazivă, cum ar fi stabilirea unui diagnostic definitiv şi triajul pentru o terapie definitivă, avantajele unei astfel de abordări au fost verificate doar recent cu rapoartele mai multor studii contemporane.

Progresele tehnologice în PCI, inclusiv utilizarea de stenturi şi inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa, au facilitat această abordare a SCA. Datele de la Clinica Mayo59 au confirmat îmbunătăţirea rezultatelor PCI pentru gestionarea anginei instabile de la primele zile ale angioplastiei coronariene până la sfârşitul anilor 1990. Într-o analiză populaţională a pacienţilor care prezentau SCA în comitatul Olmsted, Minnesota, între 1985 şi 1992, efectuarea angiografiei coronariene precoce în 7 zile de la prezentare a fost asociată cu o reducere a riscului de mortalitate cu 37%60.

În ciuda demonstraţiei clare a superiorităţii clinice cu abordarea invazivă, în „lumea reală" proporţia pacienţilor cu UA/NSTEMI care primesc un abord agresiv precoce rămâne scăzută. O analiză a 248 de spitale din SUA înscrise în registrul CRUSADE64 a arătat că doar 45% din aproape 18.000 de pacienţi cu UA/NSTEMI au avut angiografie coronariană în 48 de ore de la prezentare. Mortalitatea în spital observată a fost semnificativ mai mică în rândul pacienţilor cu angiografie coronariană precoce activă, în special la cei cu risc ridicat, aşa cum este definit de un scor de risc prospectiv. În concluzie, abordarea invazivă timpurie pentru gestionarea UA/NSTEMI este preferată deoarece conferă un rezultat clinic mai bun - cu condiţia să existe resurse pentru a asigura accesul rapid la spitale de înaltă calitate şi operatori cu experienţă. Cel mai mare beneficiu este observat la pacienţii cu risc ridicat, caracterizaţi prin cei cu biomarkeri pozitivi, modificări electrocardiografice şi diabet zaharat.

PCI primar sau CABG pentru STEMI

Poate că subgrupul clinic în care revascularizarea percutanată a avut un impact atât de dramatic este în tratamentul infarctului miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI).65,66 PCI primară (PPCI) este terapia de reperfuzie preferată pentru STEMI. Totuşi, această afirmaţie presupune că se pot realiza diagnosticarea şi triajul rapid la un laborator şi o echipă de cateterism cu experienţă. PPCI deţine o serie de avantaje teoretice faţă de terapia litică pentru reperfuzie, inclusiv capacitatea de a vizualiza anatomia arterei coronare şi funcţia ventriculară stângă în mod direct şi de a oferi reperfuzie mecanică directă. Pacienţii care

sunt cel mai bine tratate cu terapie medicală (de exemplu, boală uşoară sau ocluzie trombotică rezolvată) sau cu terapie chirurgicală (de exemplu, boala principală stângă sau extinsă a triplu-vaselor) pot fi, de asemenea, identificate rapid şi triaţi la terapia cea mai

adecvată. Măsurile de susţinere şi tehnicile imagistice adjuvante, cum ar fi intubaţia endotraheală, pomparea cu balon intra-aortic şi ecocardiografia, sunt disponibile imediat în majoritatea laboratoarelor de cateterism terapeutic.

Deşi utilizarea pe scară largă a fibrinolizei şi a PPCI a înlocuit în mare măsură CABG pentru reperfuzia acută a pacienţilor cu STEMI, CABG joacă încă un rol esenţial în strategia de reperfuzie precoce pentru o mică proporţie de pacienţi. a suferit CABG ca strategie de reperfuzie primară pentru STEMI. Mortalitatea a fost de 6,4% dacă intervenţia chirurgicală a fost efectuată în regim de urgenţă sau de urgenţă faţă de 2,0% dacă este electivă. Factorii majori de risc pentru deces au inclus funcţia slabă a VS şi vârsta înaintată.

CABG precoce după STEMI poate prezenta un risc substanţial, în special la pacienţii instabili cu infarct cu undă Q şi scăderea funcţiei VS. În aceste circumstanţe, momentul unei astfel de intervenţii chirurgicale poate fi important în determinarea rezultatului final. Din păcate, nu există linii directoare clare cu privire la momentul în care ar trebui întreprinsă intervenţia chirurgicală.65,68-71 În revizuirea a 11 studii observaţionale retrospective şi prospective privind CABG şi STEMI, Crossman şi colegii71 au concluzionat că momentul intervenţiei chirurgicale după infarct nu a fost neapărat un predictor independent al rezultatului. Cu toate acestea, aceste studii „pare să susţină o abordare de stabilizare medicală pentru post-STEMI ori de câte ori este posibil pentru a converti operaţiile de urgenţă cu risc ridicat în proceduri mai elective cu risc scăzut”.71 Dacă pacienţii stabili cu STEMI au păstrat funcţia VS şi necesită revascularizare chirurgicală, atunci CABG poate fi efectuată în câteva zile de la infarct fără un risc crescut. În plus, pentru pacienţii care au complicaţii mecanice ale STEMI (ruptură de sept ventricular sau ruptură de mușchi papilar) sau care au ischemie în curs care nu răspunde la alte terapii medicale și au vase adecvate pentru bypass, intervenţia chirurgicală trebuie efectuată fără întârziere nejustificată.65

Tabelul 8-1 Mortalitatea, morbiditatea şi infecţia la pacienţii diabetici şi nediabetici care efectuează CABG STS Baza de date: CABG la 41.663 de diabetici Diabet—Oral

CABG, grefa de bypass coronarian; IM, infarct miocardic; UTI, infecţie a tractului urinar. Modificat de la Carson JL, Scholz PM, Chen AY şi colab.: Diabetul zaharat creşte mortalitatea și morbiditatea pe termen scurt la pacienţii supuși unei intervenţii chirurgicale de bypass coronarian. J Am Coll Cardiol 2002;40:418-23, cu permisiune.

Pacienţii care au avut o scădere semnificativă a funcţiei VS ca urmare a unui STEMI şi care sunt stabili hemodinamic pot beneficia de o perioadă mai lungă de tratament medical pentru a permite recuperarea miocardică să aibă loc înainte de revascularizarea chirurgicală. Dacă un pacient are o anatomie coronariană critică, cum ar fi >75% stenoză a arterei coronare principale stângi, atunci CABG ar trebui efectuată în timpul aceleiași spitalizări.30,65.

CABG mai puţin invaziv

Înainte de 1995, CABG a fost efectuată în mod tradiţional cu o sternotomie, bypass cardiopulmonar complet şi stop cardioplegic. Cu toate acestea, un număr de chirurgi, în special Benetti72 din Argentina şi Buffolo73 din Brazilia, au câştigat o experienţă vastă cu CABG fără bypass cardiopulmonar. Această experienţă a stimulat un interes reînnoit pentru CABG minim invaziv la mijlocul anilor 1990.

MID-CAB (bypass-ul coronarian direct minim invaziv) se efectuează printr-o toracotomie anterioară stângă fără bypass cardiopulmonar şi este în general limitat la bypass-ul arterei coronare LAD folosind IMA stângă. Avantajele MID-CAB au inclus evitarea bypass-ului cardiopulmonar şi a complicaţiilor sale, reducerea costurilor operatorii şi spitaliceşti, externarea precoce din spital şi o posibilă reducere a durerii postoperatorii. Cu toate acestea, ratele de permeabilitate anastomotică timpurie au fost inferioare celor tratate cu CABG convenţional cu bypass cardiopulmonar, iar revascularizarea a fost de obicei limitată la LAD sau arterele coronare diagonale. Din aceste motive şi pentru că puţini pacienţi cu boală unică sunt în prezent trimişi pentru revascularizare chirurgicală, MID-CAB nu a reuşit să câştige o utilizare extinsă, în ciuda unui val de entuziasm iniţial.

Acest interes iniţial pentru CABG mai puţin invaziv a condus la perfecţionări suplimentare în tehnicile chirurgicale şi instrumentaţia pentru a permite ocolirea mai multor vase în toate cele trei teritorii coronariene majore. Dispozitivele de stabilizare, şunturile coronariene şi abordările şi tehnicile chirurgicale mai bune pentru poziţionarea cardiacă şi îmbunătăţirea anesteziei au promovat o utilizare mai mare a CABG fără bypass cardiopulmonar sau CABG fără pompă (OP-CAB).74-80 Avantajele chirurgiei OP-CAB rămân controversate şi există variaţii mari în utilizarea sa între grupurile chirurgicale. Este bine recunoscut că bypass-ul cardiopulmonar poate duce la complicaţii hematologice, metabolice, pulmonare, cardiace, renale şi neurologice semnificative şi s-a sperat că OP-CAB va preveni aceste sechele adverse. Majoritatea rapoartelor privind intervenţia chirurgicală OP-CAB demonstrează o reducere a nevoilor de transfuzii, o scurtă durată a spitalizării şi la terapie intensivă şi reducerea costurilor spitaliceşti.83-84 Nu există date ferme care să indice o reducere certă a evenimentelor neurologice în cazurile OP-CAB comparativ cu CABG cu bypass cardiopulmonar.

Un număr de studii randomizate au evaluat, de asemenea, OP-CAB şi CABG cu bypass cardiopulmonar.74,75,77,78 Într-un mic studiu randomizat de 281 de pacienţi realizat de Van Dijk şi colegii77,78 incidenţa de 30 de zile a accidentului vascular cerebral nu a fost semnificativ diferită în grupul CABG convenţional faţă de grupul cu 0.4% CAB comparativ cu 0.4%). În revizuirea bazei de date STS, Cleveland şi asociaţii79 au raportat 11.717 (9,9%) pacienţi cu OP-CAB şi 106.423 (90,1%) pacienţi cu bypass cardiopulmonar. Pacienţii cu OP-CAB erau mai în vârstă şi aveau mai multă insuficienţă renală dependentă de dializă şi boală cerebrovasculară decât pacienţii cu bypass cardiopulmonar. Chirurgia de urgenţă şi CAD extinsă cu triple vase au fost mai răspândite în grupul de bypass cardiopulmonar. Rata de mortalitate ajustată în funcţie de risc în grupul OP-CAB a fost de 2,31% şi în grupul de bypass cardiopulmonar de 2,93% ($P < 0,001$). Pacienţii cu OP-CAB au avut, de asemenea,

mai puține accidente vasculare cerebrale (1,25% față de 1,99%, P <0,001), mai puțină insuficiență renală și mai puțină nevoie de reexplorare pentru sângerare.

Experiența inițială cu procedurile OP-CAB a fost legată în principal de pacienții cu risc scăzut, cu boală unică sau dublă. Experiența a arătat, totuși, că pacienții cu cea mai mare probabilitate de a beneficia de această tehnică sunt cei care ar prezenta un risc crescut de complicații ale bypass-ului cardiopulmonar.79 Aceștia includ pacienți vârstnici cu boală cerebrală, renală sau pulmonară sau pacienți cu calcificare semnificativă a aortei ascendente unde canularea sau clampingul încrucișat prezintă un risc neurologic considerabil. Arterele coronare sau vasele intramiocardice mici, bolnave difuz sau calcificate fac ca OP-CAB să fie mai puțin atractiv. Decizia de a efectua o procedură OP-CAB va depinde de o serie de factori, inclusiv vârsta, comorbiditățile asociate, dimensiunea arterelor coronare native, urgența procedurii și, mai presus de toate, experiența chirurgului. Chirurgia OP-CAB este mai solicitantă decât CABG convențională, iar pacienții cu hemodinamică instabilă sunt mai bine serviți de CABG care utilizează tehnici convenționale de bypass cardiopulmonar. Dacă chirurgul crede că pacientul va fi afectat de o tehnică OP-CAB, atunci operația trebuie abandonată și transformată într-o procedură standard de bypass cardiopulmonar.

Există îngrijorări cu privire la rezultatul pe termen lung al procedurii OP-CAB, în special în ceea ce privește permeabilitatea pe termen lung a grefelor, reapariția anginei și necesitatea unor intervenții suplimentare. Arom și asociații80 au raportat că pacienții cu OP-CAB au un risc mai mare de angină pectorală recurentă la 1 an, în comparație cu pacienții cărora li se efectuează proceduri cu pompă. Sabik și colegii de muncă.81 au raportat, de asemenea, revascularizare incompletă la pacienții cu OP-CAB. O declarație științifică a Asociației Americane a Inimii (AHA), care compară operația pe pompă cu operația OPCAB, a concluzionat că pacienții în general au rezultate excelente cu oricare dintre tipurile de procedură și că rezultatele individuale depind mai mult de factorii intrinseci ai pacientului decât de tipul de procedură care a fost efectuată (Tabelul 8-2).

Recoltarea endoscopică a venelor

Un progres major în abordarea minim invazivă a CABG este recoltarea endoscopică a venei safene. În trecut, complicațiile plăgii piciorului, cum ar fi hematomul, celulita și necroza grăsimilor, erau frecvente și reprezentau o cauză semnificativă de morbiditate la pacienți. Aceasta a fost o problemă deosebită la pacienții obezi și diabetici. Recoltarea endoscopică a venei safene necesită o incizie de 3 cm deasupra genunchiului pentru a identifica vena safenă, urmată de insuflare cu CO2 a țesuturilor pentru a urmări cursul venei, a diseca și a împărți ramurile acesteia și, în final, a îndepărta vena de la joncțiunea safenofemurală (Fig. 8-8). Complicațiile plăgii, timpul până la deambulare și spitalizarea sunt semnificativ mai mici cu această tehnică și au produs o îmbunătățire a satisfacției pacientului.83,84 Analizele histologice, microscopice electronice și celulele endoteliale nu au demonstrat nicio diferență între cele două.

Tabelul 8-2 Constatări care favorizează OP-CAB sau CABG cu pompă

Constatări în favoarea OP-CAB Constatări în favoarea CABG la pompă

Probabil mai puţine sângerări Mai puţin solicitante din punct de vedere tehnic

Probabil mai puţină disfuncţie renală „curbă de învăţare” mai scurtă

Probabil mai puţină disfuncţie neurocognitivă pe termen scurt, mai ales dacă aorta este calcifiată. Posibil o permeabilitate mai bună a grefei pe termen lung

Durata totală posibilă mai scurtă a spitalizării Mai uşor de grefat posterior (circumflex)

ocoli ţinte

Probabil mai multe grefe bypass construite

CABG, grefa de bypass coronarian; OP-CAB, bypass coronarian pe pompă. De la Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR şi colab: Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: Numeroase studii, dar puţine concluzii: O declaraţie ştiinţifică a Consiliului American Heart Association privind chirurgia cardiovasculară şi anestezie în colaborare cu grupul de lucru interdisciplinar privind calitatea îngrijirii şi cercetarea rezultatelor. Tiraj 2005;111:2858-64, cu permisiune.

Figura 8-8 Recoltarea venelor endoscopice de la coapsa stângă.

tehnici.85 În această epocă, recoltarea venoasă endoscopică ar trebui considerată standardul de îngrijire pentru majoritatea pacienţilor.larizată de eforturile lui Campeau86 şi Keimineij87, angiografia coronariană transradială a câştigat popularitate în Europa şi site-uri selectate din SUA şi Canada. Artera radială poate găzdui teci de 5-Fr până la 7-Fr, permiţând trecerea cateterelor standard de calibre (majoritate 6 Fr) către inimă pentru efectuarea procedurilor de diagnostic şi terapeutice. Toate procedurile care pot fi efectuate din artera femurală prin catetere de ghidare 6-Fr pot fi efectuate din artera radială prin catetere similare. Deoarece artera este superficială, nu are structuri neurovasculare majore adiacente şi este uşor de compresibil pentru realizarea hemostazei, incidenţa complicaţiilor vasculare este <1% la mâinile experimentate. Repausul la pat nu este necesar după angiografia coronariană transradială şi acest lucru duce la un confort şi satisfacţie superioară a pacientului şi permite posibilitatea realizării PCI în ambulatoriu. Din cauza dimensiunilor sale mici, totuşi, canularea nu are întotdeauna succes şi o proporţie (în general <5% în mâinile cu experienţă) va trebui convertită la abord femural.

PCI minim invaziv

Odată cu îmbunătățirea tehnologiei, în special stenturile și terapia farmacologică adjuvantă, ratele de succes pentru PCI electivă și de urgență se apropie acum de 96% până la 98%, iar complicațiile majore ale procedurii, cum ar fi decesul, IM sau nevoia de CABG de urgență apar cu frecvențe de <1% fiecare. Astfel, majoritatea complicațiilor procedurale care apar acum se referă la locul de acces arterial. Artera femurală rămâne locul de acces preferat pentru majoritatea cardiologilor intervenționali și este susceptibilă la hemoragie, hematom, pseudoanevrism, formare de fistulă arteriovenoasă și hemoragie retroperitoneală. Incidența acestor complicații este direct legată de severitatea bolii vasculare de bază, în special la pacienții vârstnici și diabetici, precum și de dimensiunea tecii și utilizarea anticoagulantelor. Disponibilitatea echipamentelor miniaturizate capabile să fie livrate prin teci de 6-Fr și chiar 5-Fr a atenuat problema. În mod similar, conștientizarea faptului că perfuziile prelungite post-procedurale cu heparină nu sunt necesare a contribuit la o scădere dramatică a incidenței complicațiilor vasculare după PCI. Cu toate acestea, astfel de complicații apar încă la 5% până la 8% dintre pacienți după PCI.

O soluție propusă a problemei a fost utilizarea arterei radiale în detrimentul arterei femurale ca loc de acces pentru procedurile coronariene invazive. Dezvoltat și populat

Chirurgie Robotică

Au fost întreprinse eforturi pentru a efectua CABG prin tehnici endoscopice totale.88-90 Chirurgia asistată de robot este efectuată de un chirurg care stă la o consolă și vizionează interiorul toracelui și suprafața inimii cu vedere tridimensională. Acest lucru se realizează prin utilizarea camerelor care sunt controlate cu precizie cu ajutorul pedalelor. Sistemul îmbunătățit de computer filtrează tremorul fiziologic care apare din mâinile chirurgului și permite mișcarea precisă a instrumentelor robotizate. Brațele endoscopice sunt echipate cu instrumente microchirurgicale cu gamă nelimitată de mișcare. Se speră că aceste proceduri asistate video cu piept închis vor avea ca rezultat reducerea traumei chirurgicale, mai puțină durere, scăderea sângerării și a riscului de infecție, spitalizare mai scurtă și reluarea mai rapidă a activităților normale în comparație cu CABG convențional. Experiența inițială a fost limitată aproape în întregime la grefarea LAD și/sau a arterei coronare diagonale.90 Rămân multe obstacole în ceea ce privește implementarea chirurgiei robotice endoscopice totale. Acestea includ dezvoltarea unor stabilizatori adecvați și a dispozitivelor anastomotice fără sutură și costul extrem asociat cu tehnologia robotică. CABG endoscopic total este o procedură extrem de solicitantă, iar dificultățile sale tehnice și costurile vor trebui abordate înainte de a deveni o procedură standard atât pentru pacienți, cât și pentru chirurgi.

În PCI, controlul de la distanță al cateterelor și firelor a devenit acum posibil folosind sistemul de ghidare magnetică Stereotaxis. Această tehnologie folosește doi magneți

permanenţi mari (aproximativ 4000 lbs. fiecare) de ambele părţi ale corpului pacientului pentru a stabili un câmp magnetic în jurul inimii. Dipolul nord-sud al câmpului poate fi manipulat folosind software-ul computerizat şi, în combinaţie cu reconstrucţia tridimensională a anatomiei coronariene sau cardiace, operatorul poate direcţiona cu precizie fire şi catetere activate magnetic. Aplicaţiile potenţiale ale tehnologiei includ facilitarea PCI în vasele sinuoase sau ocluzate, plasarea derivaţiilor de stimulare biventriculară sau facilitarea procedurilor electrofiziologice ablative.91

Grefa arterială totală

La începutul anilor 1980, era evident că permeabilitatea pe termen lung a venei safene era inferioară celei a IMA (uneori denumită artera toracică internă [ITA]). Grefele de venă safenă în primii 1 până la 2 ani pot dezvolta hiperplazie intimă şi mai târziu sunt supuse aterosclerozei venoase (Fig. 8-9). Permeabilitatea grefelor venoase la 5 ani este de 70% până la 80% şi la 10 ani 40% până la 50%. Aceasta se compară cu o rată de permeabilitate pe 10 ani pentru grefele IMA de >90%. În 1986, Loop şi colegii92 au demonstrat o supravieţuire îmbunătăţită la 10 ani la pacienţii care au primit grefe IMA în comparaţie cu cei care au primit venă safenă (93,4% faţă de 88%, P = 0,05 cu boala cu două vase şi 82,6% faţă de 71,0% cu boala cu trei vase). Pacienţii care au primit grefe IMA au avut, de asemenea, mai puţine evenimente cardiace ulterioare şi mai puţină nevoie de reoperaţii. Lipsa relativă a celulelor musculare netede în mediul cu pereţi subţiri a IMA, combinată cu o lamină elastică internă bine formată chiar şi la vârsta înaintată, poate fi un motiv important pentru susceptibilitatea scăzută la ateroscleroză şi un determinant major al permeabilităţii sale superioare pe termen lung ca grefă de bypass coronarian.93

Pentru pacienţii care necesită o grefă la LAD, utilizarea IMA este standardul de îngrijire la aproape toţi pacienţii, inclusiv la vârstnici. Într-o analiză a peste 500.000 de pacienţi care au fost supuşi CABG electiv în Statele Unite între 1996 şi 1999, grefa IMA a fost utilizată la 94% dintre pacienţii cu vârsta sub 55 de ani şi 77% dintre pacienţii cu vârsta mai mare de 75 de ani.2

Chirurgii pot fi reticenţi în a utiliza IMA la anumiţi pacienţi, în special după STEMI, din cauza fluxului limitat prin arteră sau grefă şi a timpului necesar recoltării acestuia. În studiul PAMI-2,67 din 120 de pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale, doar 31% au primit o grefă IMA; niciun pacient nu a avut şoc cardiogen în momentul intervenţiei chirurgicale. Datele sugerează că grefele IMA pot fi utilizate în siguranţă la scurt timp după STEMI, fără creşterea mortalităţii.30,65 În plus, utilizarea lor este asociată cu o supravieţuire mai bună pe termen lung. Hirose şi asociaţii94 au utilizat grefe arteriale la 96% din 47 de pacienţi supuşi CABG de urgenţă într-un interval mediu de 27 de ore de la infarct, iar rata mortalităţii operatorii a fost de 6,4%. Într-un studiu suplimentar, Hirotani şi colegii95 au efectuat CABG pe 98 de pacienţi în decurs de 30 de zile de la infarct, cu o rată a mortalităţii de 7,4%. CABG fără grefe arteriale a fost singurul predictor al unei supravieţuiri adverse.

Datorită avantajului clar al grefei IMA unice, chirurgii au promovat utilizarea altor grefe arteriale (mamară internă dreaptă, gastroepiploică) împreună cu conceptul de

revascularizare arterială totală. Mai mulţi autori96-100 au arătat o supravieţuire crescută la pacienţii supuşi grefelor bilaterale IMA. Lytle şi asociaţii100 au publicat rezultate pe termen lung ale grefelor IMA bilaterale versus unice care au implicat 1152 de perechi de pacienţi potrivite cu tendinţa, cu o urmărire medie de 16,5 ani. Ratele de supravieţuire ale pacienţilor pentru grupurile IMA bilaterale şi IMA unice la 7, 10, 15 şi 20 de ani au fost de 89% faţă de 87%, 81% faţă de 78%, 67% faţă de 58% şi, respectiv, 50% faţă de 37% (P <0,0001). După cum se poate observa în Figura 8-10, divergenţa curbelor funcţiei de pericol a continuat să se lărgească, cu un risc crescut de deces cu grefarea IMA unică în comparaţie cu grefarea IMA bilaterală în cei 20 de ani postoperatori de urmărire. Buxton şi colegii.96 au demonstrat o rată de supravieţuire a pacientului la 10 ani pentru grefele bilaterale IMA de 86%, comparativ cu 71% pentru grefele IMA unice. Pentru pacienţii mai tineri de 60 de ani cu o FE normală şi fără comorbiditate semnificativă, totuşi, nu a existat nicio diferenţă în rata de supravieţuire. Cel mai mare beneficiu a fost observat la pacienţii cu vârsta peste 60 de ani, cu FE < 35% şi cu diabet zaharat (Fig. 8-11).

Există îngrijorări cu privire la incidenţa crescută a infecţiei sternale cu utilizarea ambelor grefe IMA (Matsa97—2,6%; Tector98—3%, Lev-Ran101—4%). Deoarece IMA este o sursă importantă de alimentare cu sânge a sternului, utilizarea ambelor IMA pentru grefare poate avea un efect grav asupra alimentării cu sânge a sternului şi a vindecării sale ulterioare. Încercările de a minimiza aceste efecte au folosit tehnici de scheletizare a IMA în timpul recoltării, minimizând astfel efectul advers al recoltării convenţionale de IMA, în care prelevarea unui pedicul larg scade aportul de sânge sternal.97 În această tehnică, IMA este disecat liber din toate ţesuturile înconjurătoare, inclusiv venele însoţitoare, fascia, limfaticele şi ţesuturile adipoase care conservă microvasele din ţesutul din jurul ţesutului. perete şi stern.

Figura 8-10 Curbele funcţiei de pericol demonstrează riscul crescut de deces asociat cu grefarea unei singure artere toracice interne (SITA) cu creşterea intervalului de urmărire. Liniile întrerupte sunt benzi de încredere de 68%. BITA, artera toracică internă bilaterală. (Notă: Abrevierea ITA care se referă la artera toracică internă este sinonimă cu IMA, care înseamnă artera mamară internă.) (Adaptat de la Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, et al: The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperatory years. Ann Thorac Surg, 7:20204, 7:20204; permisiunea.)

Supravieţuirea estimată (modelul Cox) — Pacienţi <60 de ani

Figura 8-11 Supravieţuirea estimată după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian cu grefa ITA bilaterală sau grefa ITA unică la pacienţii mai tineri de 60 de ani ajustaţi pentru:

Funcţia ventriculară stângă normală, fracţia de ejecţie (FE) > 50% fără infarct miocardic (IM), diabet zaharat, boală vasculară periferică (PVD) sau boală carotidiană;

IM anterior, FE < 35% şi diabet şi absenţa PVD şi a bolii carotidiene. BITA, artera toracică internă bilaterală; SITA, arteră toracică internă unică. (Adaptat de la Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I: Grefa bilaterală de artere toracice internă poate îmbunătăţi rezultatul chirurgiei arterei coronare: supravieţuire ajustată în funcţie de risc. Circulation 1998;98[S19]:S10, cu permisiunea.)

Figura 8-12 Curbele Kaplan-Meier ale ratelor de permeabilitate cumulate în funcţie de tipul de grefă bypass. Grefele de arteră radială au fost asociate cu cea mai slabă rată de permeabilitate dintre toate tipurile de grefă. Patru artere mamare interne stângi (LIMA), două artere mamare interne drepte (RIMA), cinci grefe de venă safenă (SVG) şi şase grefe radiale nu au fost incluse în această curbă. (Adaptat de la Khot UN, Friedman DT, Pettersson G şi colab.: Grefele de bypass de artere radiale au o apariţie crescută a stenozei şi ocluziei severe din punct de vedere angiografic, comparativ cu arterele mamare interne stângi şi grefele de venă safenă. Curculation 2004;109:2086-91, cu permisiunea.)

De asemenea, a existat un interes reînnoit în utilizarea arterei radiale ca conductă pentru CABG. Deşi permeabilitatea iniţială pe termen lung a acestui vas a fost slabă atunci când a fost utilizat de Carpentier în 1973, tehnicile mai bune de recoltare a arterei radiale, precum şi utilizarea nitraţilor cu acţiune lungă şi/sau a blocanţilor canalelor de calciu pentru a preveni spasmul postoperator, au rezultate îmbunătăţite. Pentru pacienţii la care recoltarea bilaterală de IMA poate duce la un risc semnificativ de infecţie sternală, utilizarea unei artere radiale este o alternativă bună la o a doua IMA şi poate fi utilizată la majoritatea pacienţilor. Contraindicaţiile pentru utilizarea acestuia includ un test Allen pozitiv, boala Dupuytren şi boala vasculară a membrului superior. Ruengsakulrach şi colegii103 au descoperit că artera radială, în comparaţie cu IMA, a avut o incidenţă semnificativ mai mare a hiperplaziei intimale (94% faţă de 69%), aterosclerozã (5,0% faţă de 0,7%) şi calcificarea medială (13,3% faţă de 0%). Ei au cerut prudenţă în utilizarea acestuia la vârstnici, diabetici, fumători şi pacienţi cu boli vasculare periferice.

Mai multe studii au sugerat o permeabilitate mai bună a arterei radiale în comparaţie cu cea a venei safene, dar nu la fel de bună ca cea pentru IMA. La 1 an, Tatoulis şi asociaţii104 au raportat o rată de permeabilitate a arterei radiale de 91%. Într-un studiu multicentric, Desai şi colegii de muncă105 au randomizat 561 de pacienţi pentru a primi fie o grefă de arteră radială, fie o grefă de venă safenă pe un al doilea teritoriu coronarian. Grefele de arteră radială au fost asociate cu o rată mai mică de ocluzie a grefei la 1 an decât au fost grefele de

venă safenă. Deoarece permeabilitatea grefelor de arteră radială depindea de severitatea stenozei native a vaselor, astfel de grefe ar trebui utilizate de preferinţă pentru vasele ţintă cu leziuni de grad înalt.109 Ulterior, Khot şi colegii106 de la Cleveland Clinic au revizuit permeabilitatea grefelor la pacienţii care au fost restudiaţi după CABG (60%) (60%) sau o anormalitate de stres. Grefele de arteră radială au avut o permeabilitate de 51%, care a fost inferioară celei a IMA (90%) şi a venei safene (64%) (Fig. 8-12). Permeabilitatea femeilor a fost mai slabă decât cea a bărbaţilor (39% faţă de 56%). Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina soarta pe termen lung a grefelor de arteră radială înainte ca utilizarea lor de rutină să poată fi recomandată, în special pentru femei.

Alte tehnici utilizate pentru extinderea grefei arteriale includ grefa secvenţială IMA şi grefa compozită folosind o IMA sau arteră radială ca grefă liberă anastomozată la locul unei a doua grefe pediculate IMA (Fig. 8-13).107 Factorii de luat în considerare înainte de a decide să utilizeze grefe IMA bilaterale sau alte conducte includ vârsta pacientului, starea arterială semnificativă, prezenţa pacientului cu diabet zaharat, urgenţa cazului de diabet şi prezenţa arterială semnificativă. De exemplu, o femeie diabetică cu obezitate morbidă în vârstă de 75 de ani nu ar trebui să fie supusă unei grefe bilaterale de IMA din cauza riscului ulterior de infecţie gravă a plăgii sternale care pune viaţa în pericol.

Revascularizare coronariană (PTCA sau CABG) şi chirurgie noncardiacă

Revascularizarea coronariană este efectuată frecvent pentru a atenua riscurile potenţiale ale unei intervenţii chirurgicale majore noncardiace. De exemplu, pacienţii diabetici cu boală coronariană şi vasculară periferică combinată reprezintă un segment cu risc deosebit de mare la care riscurile de infarct miocardic postoperator, aritmii şi deces sunt semnificativ mai mari decât în populaţia generală, mai ales dacă testele funcţionale arată anterioară IM sau ischemie provocabilă. Disponibilitatea universală a testelor neinvazive şi atenţia acordată evaluării riscului preoperator a dus la trimiterea unui număr substanţial de pacienţi pentru angiografie coronariană înainte de o intervenţie chirurgicală majoră noncardică. Astfel de pacienţi sunt supuşi frecvent PTCA, PCI sau CABG înainte de o intervenţie chirurgicală electivă noncardiacă. Un raport de la Kaluza şi colegii de muncă108 a atras atenţia asupra unui rezultat catastrofal observat al intervenţiei chirurgicale noncardiace care este efectuată prea curând după stentarea arterei coronare. Ei au raportat despre 40 de pacienţi care au suferit o intervenţie chirurgicală non-cardiacă în decurs de 6 săptămâni de la aplicarea stentului coronarian cu BMS. Din acest grup, au fost raportate 7 IM, 11 hemoragii majore şi 8 decese, cel mai mare risc fiind observat în decurs de 14 zile de la procedura coronariană. Un raport ulterior109 a evidenţiat riscul de tromboză DES care apare atunci când toată terapia antiplachetă, atât clopidogrel, cât şi aspirina, a fost retrasă pentru a permite intervenţia chirurgicală noncardică sau proceduri endoscopice, cum ar fi îndepărtarea polipului vezicii urinare sau a colonului. Tromboza subacută în această situaţie poate fi asociată cu o rată a mortalităţii care se apropie de 50% şi o rată a IM nonfatal care se apropie de 40%. Factorii care pot contribui la tromboza postoperatorie a stentului includ retragerea terapiei antiplachetare, endotelizarea incompletă a stenturilor

acoperite cu agenţi antiproliferativi şi mediul metabolic protrombotic care apare după o intervenţie chirurgicală majoră noncardiacă.

Dezvoltarea SCA în urma retragerii aspirinei la pacienţii cu BC a fost raportată110 şi se manifestă în esenţă ca un STEMI acut. Atât BMS, cât şi DES sunt susceptibile la o astfel de complicaţie, deşi DES poate fi mai vulnerabil. Tromboza postoperatorie a stentului poate fi extrem de dificil de tratat, cu riscurile asociate de a induce sângerare în câmpul operator. O abordare sugerată este de a clasifica pacienţii în funcţie de riscurile concurente de sângerare în urma unei intervenţii chirurgicale noncardiace şi a trombozei unui stent de arteră coronară. Continuarea medicamentelor antiagregante plachetare trebuie luată în considerare dacă este posibil şi alternative mai puţin invazive la chirurgia noncardică, cum ar fi abordările endovasculare pentru tratamentul bolii vasculare periferice.

CABG anterioare, proceduri hibride şi PCI acceptate

În ciuda unui val iniţial de entuziasm, procedurile hibride CABG şi PCI nu au devenit în mod obişnuit acceptate.111 Folosit în primul rând pentru a se referi la o anastomoză LIMA la LAD minim invazivă fără pompă (adică MID-CAB) în combinaţie cu stentarea altor vase fie în aceeaşi zi, fie într-un alt moment, suferă aşa-numita procedură logistică majoră. Pacienţii trebuie să fie supuşi a două proceduri separate, fiind adesea supuşi spitalizării şi seturi separate de riscuri de două ori. Mai mult decât atât, rezultatele ulterioare mai puţin decât ideale ale abordării MID-CAB a anastomozei LIMA la LAD au diminuat entuziasmul pentru această procedură şi nu este efectuată în mod obişnuit.

Rezultatele procedurale îmbunătăţite şi măsurile de prevenire secundară au condus la o populaţie în creştere de pacienţi vârstnici cu CABG anterioară, IM anterior, disfuncţie ventriculară stângă severă şi angină pectorală secundară ocluziei grefei sau progresiei bolii. Pe măsură ce pacienţii continuă să trăiască mai mult după intervenţie chirurgicală, pacienţii cu grefe IMA stângi patentate şi grefe venoase ocluzate sunt întâlniţi frecvent în practica clinică. La astfel de pacienţi, riscurile repetării intervenţiilor chirurgicale CABG sunt semnificativ mai mari decât riscurile CABG primare sau PCI. Tehnicile intervenţionale percutanate pe grefe de venă safenă sunt, de asemenea, asociate cu o incidenţă mai mare a IM periprocedural şi a decesului. Au fost dezvoltate dispozitive de protecţie distală, fie ocludere cu balon, fie filtre, care pot reduce riscurile de embolizare distală în astfel de circumstanţe. Cu toate acestea, nu există nicio terapie bună pentru a opri sau întârzia progresia bolii grefei venoase. Terapiile cu statine şi aspirină sunt utile, dar adesea nu în stadiile avansate ale bolii grefei venoase.

Comorbidităţile precum diabetul zaharat, bolile vasculare periferice şi cerebrale, boala renală cronică şi hipertensiunea arterială sunt, de asemenea, frecvente. Astfel de pacienţi vor avea frecvent riscuri prohibitiv de mari cu CABG sau PCI standard repetat. Am susţinut o abordare hibridă a acestor pacienţi, prin care suportul hemodinamic este folosit fie cu un

dispozitiv de asistenţă circulatorie plasat chirurgical, fie percutan, dintre care un număr sunt disponibile. Procedura se efectuează în general cu asistenţa unui anestezist cardiac cu experienţă care administrează un anestezic general cu intubaţie endotraheală şi monitorizare hemodinamică centrală. Chirurgul cardiac sau intervenţionistul cu experienţă în astfel de tehnici supraveghează suportul hemodinamic cu dispozitivul de asistenţă circulatorie. Într-o astfel de situaţie controlată, tehnicile percutanate care utilizează aterectomia rotaţională şi PCI pot fi efectuate cu o măsură de siguranţă şi asigurare care nu poate fi realizată nici cu CABG sau PCI standard.

Îngrijire pre şi postprocedurală

Progresele în îngrijirea periprocedurală au avut ca rezultat îmbunătăţirea rezultatelor pe termen scurt şi lung pentru pacienţii care fac CABG. Preoperator, cele mai multe dintre aceste îmbunătăţiri se referă la optimizarea controlului glicemiei şi tratamentul hiperlipidemiei la internarea în spital sau la diagnosticarea CAD. Mai mulţi autori112,113 au demonstrat rezultate îmbunătăţite pentru pacienţii supuşi CABG care au fost trataţi cu inhibitori ai HMG-CoA reductază preoperator. Pan şi asociaţii,112, în revizuirea unei cohorte de 1362 de pacienţi supuşi CABG, au descoperit că utilizarea preoperatorie a inhibitorului de HMG-CoA reductază a fost asociată în mod independent cu o reducere semnificativă a criteriului final compozit al mortalităţii la 30 de zile şi al accidentului vascular cerebral (7,1% faţă de 4,6%). De asemenea, într-un studiu prospectiv randomizat, Christenson113 a demonstrat că 4 săptămâni de tratament cu simvastatină (20 mg pe zi) înainte de CABG au dus la o incidenţă mai mică a stenozelor de grefă şi a intervenţiilor ulterioare la 2 ani, comparativ cu un grup de pacienţi care nu au primit simvastatină.

Pentru pacienţii supuşi PCI, sunt necesare terapii antiplachetare şi antitrombină eficiente în timpul îngrijirii pre, intra şi postprocedurale. Terapia antiplachetă orală dublă cu aspirină şi clopidogrel este acum standardul de îngrijire. În cadrul preprocedural, pacienţii care prezintă SCA sunt trataţi

cu o antitrombină şi un inhibitor parenteral al glicoproteinei IIb/IIIa (indicat la pacienţii cu risc crescut cu diabet zaharat, biomarkeri pozitivi sau modificări electrocardiografice). În timpul procedurii, terapia antiplachetă orală este continuată şi este frecvent suplimentată cu un inhibitor al glicoproteinei IIb/IIIa pentru a obţine o suprimare de 80% a activităţii trombocitelor. Terapia cu antitrombină este necesară, dar poate fi întreruptă la finalizarea procedurii. După procedură, terapia antiplachetă dublă este continuată timp de minim 1 lună (BMS electiv) până la cel puţin 1 an (DES pentru SCA). Atenţia la măsurile preventive secundare este obligatorie pentru toţi pacienţii cărora li se efectuează PCI pentru a minimiza riscul de progresie a bolii şi de apariţie a IM nonfatal sau a morţii subite.

Utilizarea pe scară mai largă a agenţilor antiplachetari (aspirina) înainte de revascularizarea chirurgicală a dus, de asemenea, la un rezultat îmbunătăţit al pacientului. Într-un studiu de la Clinica Mayo, Bybee şi colegii114 au arătat că pacienţii trataţi cu aspirină în decurs de 7 zile înainte de CABG au avut o incidenţă scăzută a deceselor ulterioare, precum şi a complicaţiilor cerebrovasculare. Nu a existat un risc crescut de a

reveni în sala de operaţie pentru sângerare, deşi cerinţele de transfuzie au fost mai mari la pacienţii trataţi cu aspirină. Considerăm că aspirina (81 mg până la 325 mg) ar trebui fie începută, fie continuată la pacienţii înainte de operaţie, în special la cei cu SCA sau angină instabilă. Administrarea preoperatorie de clopidogrel este asociată cu o creştere semnificativă a hemoragiei postoperatorii şi ar trebui oprită, dacă este posibil, cu 5 până la 7 zile înainte de CABG.30,65,115 Într-un studiu prospectiv pe 224 de pacienţi cu CABG, Hongo şi asociaţii116 au constatat că reintervenţia pentru sângerare este de 10 ori mai mare decât la pacienţii care au suferit o intervenţie chirurgicală de 10 ori mai mare decât în 7 zile. cei care nu primiseră clopidogrel.

Mai multe rapoarte au subliniat importanţa menţinerii normoglicemiei la pacientul chirurgical. Gandhi şi colegii117 de la Clinica Mayo au demonstrat că nivelurile crescute de glucoză intraoperatorie în timpul bypass-ului cardiopulmonar au fost asociate semnificativ cu o mortalitate crescută şi cu complicaţii pulmonare şi renale mai frecvente. Studiile sugerează, de asemenea, că rezultate îmbunătăţite la pacienţii care efectuează CABG pot fi obţinute cu un control mai bun al glucozei şi cu utilizarea de perfuzii de glucoză, insulină şi potasiu în timpul intervenţiei chirurgicale. Lazar şi colegii118 au arătat că pacienţii care au primit o perfuzie de glucoză/insulină/potasiu perioperator au avut o incidenţă semnificativ mai mică a fibrilaţiei atriale, o ședere postoperatorie mai scurtă, un avantaj de supravieţuire şi episoade scăzute de ischemie miocardică şi infecţie a plăgii în următorii 2 ani. Descoperiri similare legate de infecţie au fost înregistrate şi de Furnary şi asociaţii.119 Managementul hiperglicemiei perioperatorii trebuie întreprins cu un algoritm adecvat, ajustând ratele de perfuzie intravenoasă de insulină în funcţie de nivelurile de glucoză din sânge. Un algoritm sugerat este prezentat în Tabelul 8-3.

ABORDARI ACTUALE ALE DECIZIILOR DE REVASCULARIZARE

În Figura 8-14, prezentăm o abordare integrată şi cuprinzătoare pentru luarea deciziilor de revascularizare în epoca actuală. După cum sa menţionat în introducerea acestui capitol, există trei indicaţii largi pentru revascularizarea coronariană

ameliorarea simptomelor şi îmbunătăţirea calităţii vieţii;

îmbunătăţirea prognosticului pe termen lung (adică reducerea riscului de deces prematur); şi (3) prevenirea evenimentelor nefatale, cum ar fi IM, insuficienţă cardiacă congestivă şi/sau aritmii ventriculare. Trebuie recunoscut faptul că, deşi atât PCI cât şi CABG sunt extrem de eficiente în ameliorarea simptomelor, s-a demonstrat definitiv că numai CABG îmbunătăţeşte prognosticul în CAD stabilă şi chiar şi atunci doar pentru cel mai mare risc de subgrupuri anatomice de pacienţi, cum ar fi cei cu CAD principal stâng sau boală triplă severă, în special cu scăderea funcţiei ventriculare stângi. Nicio procedură nu a fost demonstrată

prevenirea IM, probabil cauzată de riscul iniţial de necroză miocardică periprocedurală. În prezentările acute, doar PCI a fost validată în studii randomizate pentru tratamentul UA/NSTEMI.

Deciziile de revascularizare sunt probabil cele mai simple în prezentările acute ale bolii cardiace ischemice, în care pacienţii care se prezintă cu UA/NSTEMI trebuie triaţi la spitale cu facilităţi de angiografie şi supuşi angiografiei coronariene precoce (în general în 24 până la 72 de ore). în vederea revascularizării percutanate şi reperfuziei arterei asociate infarctului.65 În cazul în care se întâlneşte CAD principal stâng sau boală multivasală severă, atunci revascularizarea ulterioară poate fi individualizată în funcţie de circumstanţele fiecărui pacient.30

În cardiopatia ischemică cronică, situaţia este mai complexă, fiind necesară o revizuire riguroasă a indicaţiilor şi obiectivelor revascularizării cu pacientul şi familia acestuia. De exemplu, majoritatea pacienţilor vârstnici vor necesita proceduri de revascularizare pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii, iar prognosticul pe termen lung, deşi important, poate fi o îngrijorare mai mică. Un pacient mai tânăr poate necesita revascularizare pentru a îmbunătăţi prognosticul chiar şi în absenţa simptomelor semnificative. Aceste indicaţii trebuie discutate clar cu pacientul înainte de a întreprinde orice procedură de revascularizare, iar aşteptările pacientului cu privire la eficacitatea procedurii trebuie, de asemenea, revizuite cu atenţie (de exemplu, mulţi pacienţi decondiţionaţi pot să nu experimenteze o îmbunătăţire marcată a toleranţei la efort sau a energiei decât dacă sunt dispuşi să întreprindă modificări ale stilului de viaţă împreună cu procedura de revascularizare).

Pentru a permite selectarea celei mai adecvate metode de revascularizare, este obligatorie o evaluare detaliată a anatomiei arterei coronare şi a funcţiei regionale şi globale a ventriculului stâng. Angiografia coronariană într-un laborator acreditat şi controlat de calitate, eventual suplimentată cu ultrasunete intravasculare sau măsurători fiziologice coronariene, este necesară pentru delimitarea anatomică precisă a gradului şi extinderii CAD. Este necesară o atenţie deosebită la afectarea arterei coronare principale stângi, prezenţa sau absenţa ocluziilor totale cronice sau a altor subseturi anatomice complexe, cum ar fi leziunile de bifurcaţie, leziunile ostale şi leziunile calcificate. Funcţia ventriculară stângă este cel mai important factor determinant al prognosticului acut şi pe termen lung după revascularizare şi sunt necesare evaluări fie neinvazive, fie invazive ale funcţiei ventriculare stângi în combinaţie cu anatomia arterei coronare. Aceste măsuri vor fi adesea completate de evaluarea neinvazivă a ischemiei miocardice, fie prin scanare de perfuzie, fie prin vizualizare directă cu ecocardiografie. Astfel, o evaluare cuprinzătoare a pacientului ca candidat pentru revascularizare include o evaluare a simptomelor, ischemiei miocardice, funcţiei ventriculare stângi şi anatomiei arterei coronare.

Pe lângă aceşti factori cardiaci, este necesară şi o evaluare amănunţită a comorbidităţilor sistemice care influenţează atât riscurile pe termen scurt, cât şi pe termen lung. În special, prezenţa bolii cerebrovasculare, a diabetului zaharat, a bolii vasculare periferice şi a bolii renale cronice cresc în mod semnificativ riscul de complicaţii periprocedurale şi prevestesc un prognostic pe termen lung mai prost. Următorul pas în evaluarea pacientului necesită o evaluare tehnică a diferitelor moduri de revascularizare care pot fi oferite. Factori precum prezenţa leziunilor complexe sau a vaselor distale slabe pot influenţa selecţia unei

modalităţi faţă de cealaltă. De exemplu, o ocluzie totală cronică inabordabilă poate înclina balanţa în favoarea revascularizării complete cu intervenţie chirurgicală. În general, revascularizarea completă în CAD cronică este de preferat şi este asociată cu un rezultat îmbunătăţit pe termen lung. Alternativ, prezenţa bolii difuze şi a vaselor distale slabe cu flux slab de evacuare poate prevesti o incidenţă mare a închiderii grefei periprocedurale şi un prognostic prost după CABG. O discuţie între un cardiolog intervenţional cu experienţă şi un chirurg cardiovascular, adesea împreună cu medicul de trimitere al pacientului şi membrii familiei, va duce de obicei la luarea deciziilor cele mai informate în aceste circumstanţe complexe.

Riscul pe termen scurt al complicaţiilor periprocedurale trebuie echilibrat cu beneficiile relative pe termen lung. Din cauza intensităţii mai mari şi a naturii mai invazive a intervenţiei chirurgicale CABG, pacienţii, pe de o parte, sunt frecvent expuşi riscului pentru mai multe complicaţii periprocedurale şi spitalizări mai lungi cu costuri asociate; pe de altă parte, revascularizarea completă şi rezultatele pe termen lung pot fi superioare la unele subgrupuri de pacienţi. În cele din urmă, aceste consideraţii trebuie să fie cântărite cu atenţie în alegerea procedurii de revascularizare. Preferinţa pacientului trebuie luată în considerare deoarece pacienţii vor selecta frecvent o alternativă mai puţin invazivă ca tratament iniţial, rezervând astfel opţiunea mai invazivă pentru o dată viitoare. Pe măsură ce tehnicile chirurgicale şi intervenţionale împreună cu terapia medicală asociată se îmbunătăţesc, este din ce în ce mai evident că tehnicile nu sunt competitive, dar în cele mai multe cazuri sunt complementare şi că cântărirea factorilor de mai sus va duce la cea mai bună luare a deciziilor pentru fiecare pacient întâlnit în practica clinică.

PREVENIRE SECUNDARĂ PE TERMEN LUNG

Pacienţii care se recuperează în spital după CABG sau PCI se află într-un mediu ideal pentru a iniţia măsuri de prevenţie secundară. Din cauza traumei emoţionale asociate spitalizării şi revascularizării, pacienţii şi familiile sunt foarte receptivi la măsurile educaţionale îndreptate spre prevenirea secundară. Există, de asemenea, dovezi că aceste iniţiative, începute în spital, sunt mai susceptibile de a fi urmate după externare.120 Mai mult, avantajele medicale ale terapiei antiplachetare, precum şi reducerea lipidelor înainte de procedurile invazive în spital sunt considerabile. Asociaţia Americană a Inimii a iniţiat un program numit „Get with the Guidelines" pentru a încuraja iniţierea în spital a măsurilor de prevenţie secundară pentru toţi pacienţii cu CAD.121 Colegiul American de Cardiologie a promovat, de asemenea, programul „Guidelines Applied in Practice" (GAP) pentru a ajuta cardiologii şi alţii să îmbunătăţească calitatea şi eficienţa îngrijirii, oferindu-le instrumente practice care încurajează implementarea unor ghiduri similare la un moment dat. Societatea Chirurgilor Toracici ca parte a programului său de îmbunătăţire a calităţii.2

Aspirină

Toţi pacienţii cu CAD ar trebui să primească aspirină (81 mg până la 162 mg) pe termen nelimitat.123 Aceasta poate fi începută în decurs de 6 ore de la CABG şi poate fi administrată printr-o sondă nazogastrică dacă pacientul nu este încă extubat. Mangano şi

colegii124 au studiat 5022 de pacienţi dintr-un registru global care au supravieţuit CABG. Terapia cu aspirină începută în decurs de 48 de ore după operaţie a dus la o rată de deces cu 60% mai mică la 30 de zile, precum şi o scădere a ratei de IM, accident vascular cerebral, insuficienţă renală şi infarct intestinal. Este probabil ca aceste efecte să fie mediate atât de acţiunile antiinflamatorii, cât şi de cele antitrombotice ale aspirinei.125 Complicaţiile hemoragice au fost, de asemenea, mai scăzute în grupul tratat cu aspirină. Doza cea mai potrivită de aspirină nu este cunoscută. Cu toate acestea, doza mai mică de aspirină (81 mg) va avea mai puţine efecte secundare şi, cel mai probabil, este la fel de eficientă ca şi dozele mai mari.

Reducerea colesterolului

Necesitatea reducerii lipidelor serice la pacienţii cu CAD este bine acceptată. Există date acumulate conform cărora statinele pot avea, de asemenea, un efect benefic asupra grefelor de bypass în prevenirea sau încetinirea dezvoltării aterosclerozei grefei şi că aceste beneficii pot fi independente de nivelurile de LDL-C iniţiale şi rezultate. (până la 80 mg pe zi) a dus la o reducere semnificativă a aterosclerozei şi ocluziei grefei în comparaţie cu grupul de pacienţi care au avut doar o reducere moderată a colesterolului LDL (130 până la 140 mg/dL).127 Faza incipientă a studiului nu a avut puterea statistică de a studia evenimentele clinice. A existat, totuşi, o reducere cu 29% a procedurilor de revascularizare în grupul tratat agresiv, comparativ cu grupul tratat moderat. Într-o urmărire pe termen mai lung de 7,5 ani, ratele mortalităţii cardiovasculare şi rata IM nefatal sau accident vascular cerebral au fost reduse cu 24% în grupul tratat agresiv (P = 0,001).128 În studiul CARE (Cholesterol and Recurrent Events), pacienţii care au avut un IM documentat au fost randomizaţi pentru a primi tratament fie cu acei pacienţi cu placebo, fie revascularizaţi129. pravastatina a condus la o reducere semnificativă a infarctului miocardic fatal şi nefatal, a revascularizării repetate şi a accidentului vascular cerebral. Aceste efecte au fost observate atât la pacienţii cu PCI, cât şi la pacienţii CABG.

Aproape toţi pacienţii cărora li s-a efectuat PCI şi/sau CABG ar trebui să fie externaţi din spital cu o terapie cu inhibitor de HMG-CoA reductază (statine), cu excepţia cazului în care nivelul lor de LDL-C este <70 mg/dL cu tratament nonfarmacologic. Deşi nu se cunoaşte nivelul optim de LDL-C pentru pacienţii care au CAD şi care au suferit revascularizare (fie PCI şi/sau CABG), alte beneficii ale statinelor pot include efectele lor antiinflamatorii şi antitrombotice.126 Nivelurile lipidelor şi testele AST trebuie reverificate în 6 săptămâni după începerea statinelor.

p-blocante

Studiile au demonstrat o reducere semnificativă a mortalităţii (23% la 5 ani) la pacienţii trataţi pe termen lung cu [l-blocante după MI.130 Deoarece 50% până la 60% dintre pacienţii supuşi revascularizării au avut un IM anterior, majoritatea acestor pacienţi trebuie trataţi cu un blocant Ş postoperator. În plus, Ş-blocantele sunt utile în tratarea fibrilaţiei atriale postoperatorii, precum şi a hipertensiunii. Blocanţii Ş preferaţi includ metoprololul sau carvedilolul.

Inhibitori ECA

Un număr de studii care au randomizat peste 100.000 de pacienţi au arătat un beneficiu clar al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la pacienţii cu CAD şi funcţia ventriculară stângă afectată.131 Recomandăm inhibitori ACE, dacă este posibil, pentru toţi pacienţii care au suferit CABG şi/sau PCI şi care au o FE <40%. Din cauza problemelor de hipotensiune posturală în perioada postoperatorie timpurie, atunci când se combină inhibitori ECA cu un blocant Ş, este posibil ca utilizarea acestor medicamente să fie individualizată în funcţie de circumstanţele clinice (de exemplu, necesitatea de a controla fibrilaţia atrială, funcţionarea slabă a ventriculului stâng, IM recent, diabet). Cu toate acestea, pacienţii cu risc ridicat ar trebui externaţi, dacă este posibil, pe inhibitori ai ECA, precum şi blocante Ş.

Schimbări ale stilului de viaţă

Toţi pacienţii trebuie consiliaţi cu privire la renunţarea la fumat, dieta şi exerciţiile fizice. Pacienţii care continuă să fumeze după CABG au un risc mai mare de deces şi revascularizare repetată în comparaţie cu pacienţii care renunţă la fumat.131,132 La 5 ani, beneficiul de supravieţuire pentru cei care s-au oprit de fumat poate fi de până la 14%.133,134 Pacienţii sunt încurajaţi să se înscrie într-un program de reabilitare cardiacă bazat pe antrenament, reabilitare, management psihosocial, fumat, management psihosocial, fumat. evaluare. Programele bazate pe terapie cu exerciţii fizice s-au dovedit că reduc morbiditatea şi mortalitatea cardiacă ulterioară în perioada 5 până la 10 135

ani.135

Referinţe

Asociaţia Americană a Inimii. Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral: actualizare 2005. Dallas, Texas: American Heart. http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier= 1200026

Society of Thoracic Surgeons: http://www.sts.org (Accesat pe 8 septembrie 2006).

Brindis RG, Fitzgerald S, Anderson HV, şi colab: The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR): Construirea unui depozit naţional de date clinice.

J Am Coll Cardiol 2001;37:2240.

Moscucci M, Share D, Smith D, şi colab.: Relaţia dintre volumul operatorului şi rezultatul advers în practica contemporană de intervenţie coronariană percutanată: O analiză a unei baze de date clinice de intervenţie coronariană percutanată multicentrică controlată de calitate. J Am Coll Cardiol 2005;46:625.

European Coronary Surgery Study Group: Rezultatele pe termen lung ale unui studiu prospectiv randomizat al intervenţiei chirurgicale de bypass coronarian în angina pectorală stabilă. Lancet 1982;320:1173.

Detre KM, Takaro T, Hultgren H şi colab.: Rezultatele mortalităţii şi morbidităţii pe termen lung ale studiului randomizat al Administraţiei Veteranilor de chirurgie de bypass coronarian. Tiraj 1985;72:V84.

Myers WO, Davis K, Foster ED şi colab.: Supravieţuirea chirurgicală în registrul CASS (Coronary Artery Surgery Study). Ann Thorac Surg 1985;40:245.

Bucher HC, Hengstler P, Schindler C şi colab.: Angioplastia coronariană transluminală percutanată versus tratamentul medical pentru boala coronariană non-acută: Meta-analiză a studiilor controlate randomizate. BMJ 2000;321:73.

Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ şi colab.: Indicaţii pentru bypass coronarian şi intervenţia coronariană percutanată în angina cronică stabilă: Revizuirea dovezilor şi a consideraţiilor metodologice. Tiraj 2003;108:2439.

Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF şi colab.: Meta-analiză a studiilor randomizate care compară angioplastia coronariană cu bypass-ul. Lancet 1995;346:1184.

Fischman DL, Leon MB, Baim DS şi colab.: O comparaţie randomizată a plasării de stent coronarian şi a angioplastiei cu balon în tratamentul bolii coronariene. N Engl J Med 1994;331:496.

Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, şi colab.: O comparaţie a implantării de stent extensibil cu balon cu angioplastia cu balon la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 1994;331:489.

Institutul Naţional pentru Excelenţă Clinică: http://www.nice.org.uk./ (Accesat în iunie 2003).

Gershlick AH: Stenturi cu eluare a medicamentelor în 2005. Heart 91 Suppl 3:iii 24, 2005.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al: O comparaţie randomizată a unui stent cu eluţie de sirolimus cu un stent standard pentru revascularizarea coronariană. N Engl J Med 2002;346:1773.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al., şi Investigatorii SIRIUS: Stenturi cu eluţie de sirolimus versus stenturi standard la pacienţii cu stenoză într-o arteră coronară nativă. N Engl J Med 2003;349:1315.

Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, et al: O meta-analiză ierarhică bayesiană a studiilor clinice randomizate ale stenturilor cu diluare de droguri. Lancet 2004;364:583.

Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD şi colab: Comparaţie randomizată a stentului GR-II şi a stentului Palmaz-Schatz pentru tratamentul electiv al stenozelor coronariene. Tiraj 2000;102:1364.

Baim DS, Cutlip DE, O'Shaughnessy CD şi colab: Rezultatele finale ale unui studiu randomizat care compară stentul NIR cu stentul Palmaz-Schatz pentru îngustarea arterelor coronare native. Am J Cardiol 2001;87:152.

Baim DS, Cutlip DE, Midei M, et al: Rezultatele finale ale unui studiu randomizat care compară stentul MULTI-LINK cu stentul Palmaz-Schatz pentru îngustarea arterelor coronare native. Am J Cardiol 2001;87:157.

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, şi colab.: Stent intracoronary and angigraphic results: Strut thickness effect on restonosis outcome (ISAR-STEREO) trial. Tiraj 2001;103:2816.

Pache J, Kastrati A, Mehilli J, şi colab.: Stent intracoronary and angigraphic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1283.

Rogers CD: Design optim de stent pentru livrarea medicamentelor. Rev Cardiovasc Med 2004;5(Suppl) 2:S9,.

Uurto I, Mikkonen J, Parkkinen J şi colab.: Stenturi vasculare cu acid poli-D/L-lactic biodegradabile cu eluţie de medicamente: un studiu pilot experimental. J Endovasc Ther 2005;12:371.

Virmani R, Liistro F, Stankovic G şi colab.: Mecanismul de restenoză tardivă a instentului după implantarea unui sistem de stent polimeric cu eluţie de derivaţi de paclitaxel la om. Tiraj 2002;106: 2649.

Virmani R, KolodgieFD, Farb A şi colab.: Stenturile cu eluare de medicamente: sunt comparabile studiile pe oameni şi pe animale? Heart 2003;89:133.

Degertekin M, Serruys PW, Foley DP şi colab.: Inhibarea persistentă a hiperplaziei neointimale după implantarea de stent cu eluţie de sirolimus: Urmărire clinică, angiografică şi intravasculară cu ultrasunete pe termen lung (până la 2 ani). Tiraj 2002;106:1610.

Sousa JE, Costa MA, Sousa AG şi colab.: Urmărire cu ultrasunete angiografică şi intravasculară de doi ani după implantarea de stenturi cu eluţie de sirolimus în arterele coronare umane. Tiraj 2003;107:381.

Fajadet J, Morice MC, Bode C şi colab.: Menţinerea beneficiului clinic pe termen lung cu stenturi coronariene cu eluţie de sirolimus: Rezultatele de trei ani ale studiului RAVEL. Tiraj 2005;111:1040.

Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 actualizare ghid pentru chirurgia de bypass coronarian: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de actualizare a Ghidurilor din 1999 pentru chirurgia de bypass coronarian). Tiraj 2004;110:e340.

Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP şi colab.: O meta-analiză a studiilor controlate randomizate care compară grefa de bypass coronarian cu angioplastia coronariană transluminală percutanată: rezultate de la unu la opt ani. J Am Coll Cardiol 2003;41:1293.

Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, şi colab: Beneficiile de supravieţuire pe termen lung ale grefei de bypass coronarian şi angioplastiei transluminale percutanate la pacienţii cu boală coronariană. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1013.

Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD şi colab: O comparaţie a supravieţuirii la trei ani după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian şi angioplastia coronariană transluminală percutanată. J Am Coll Cardiol 1999;33:63.

Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KMV şi colab.: Proiecţia poverii diabetului până în 2050: Impactul schimbării demografiei şi al prevalenţei bolilor în US Diabet Care 2001;24:1936.

Mokdad AH, Ford ESM, Bowman BA, et al: Diabetes trends in the USA: 1990-1998. Diabet Care 2000;23:1278.

Flaherty JD, Davidson CJ: Diabet şi revascularizare coronariană. JAMA 2005;293:1501.

Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH şi colab: Amploarea şi determinanţii bolii coronariene în diabetul zaharat cu debut juvenil, dependent de insulină. Am J Cardiol 1987;59:750.

Krolewski AS, Warram JH, Rand LI şi colab: Abordare epidemiologică a etiologiei diabetului zaharat de tip I şi a complicaţiilor sale. N Engl J Med 1987;317:1390.

Kannel WB: Lipide, diabet şi boli coronariene: perspective din studiul Framingham. Am Heart J 1985;110: 1100.

Stone PH, Muller JE, Hartwell T, şi colab.: Efectul diabetului zaharat asupra prognosticului şi funcţiei seriale a ventriculului stâng după infarctul miocardic acut: contribuţia atât a bolii coronariene, cât şi a disfuncţiei ventriculare stângi diastolice la prognosticul advers. Grupul de studiu MILIS. J Am Coll Cardiol 1989; 14:49.

Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG şi colab: Infarctul miocardic acut în diabetul zaharat şi semnificaţia insuficienţei cardiace congestive ca factor de prognostic. Am J Cardiol 1988;62:665.

Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB şi colab., Investigatorii GUSTO-I: Influenţa diabetului zaharat asupra rezultatului clinic în era trombolitică a infarctului miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1997;30:171.

Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, et al: Status of the coronary arteries at necropsy in diabet mellitus with debut after 30 years: Analiza a 229 de pacienţi diabetici cu şi fără dovezi

clinice de boală coronariană şi comparaţie cu 183 de subiecţi de control. Am J Med 1980;69:498.

Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, et al: Asocierea între severitatea diabetului zaharat şi ateroscleroza arterială coronariană. Am J Cardiol 1987;60:1015.

Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, şi colab: Noi criterii de diagnostic pentru diabet şi boala coronariană: Perspective dintr-un studiu angiografic. J Am Coll Cardiol 2001;37:1543.

Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ şi colab.: Ateroscleroza coronariană în diabetul zaharat: un studiu de autopsie bazat pe populaţie. J Am Coll Cardiol 2002;40:946.

Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF şi colab: Compoziţia coronariană şi infiltrarea macrofagelor în specimenele de aterectomie de la pacienţi cu diabet zaharat. Tiraj 2000;102:2180.

Davies RF, Goldberg AD, Forman S, şi colab.: Studiu pilot de ischemie cardiacă asimptomatică (ACIP) de doi ani de urmărire: Rezultatele pacienţilor randomizaţi la strategiile iniţiale de terapie medicală versus revascularizare. Tiraj 1997; 95:2037.

Investigatorii BARI: Influenţa diabetului asupra mortalităţii şi morbidităţii pe cinci ani într-un studiu randomizat care compară PTCA şi CABG la pacienţii cu boală multivasală: Investigaţia de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI). Circulation 1997;96:1761.

Investigatorii Bypass Angioplasy Revascularization Investigation (BARI): Rezultatul de şapte ani în Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) în funcţie de tratament şi starea diabetică. J Am Coll Cardiol 2000;35:1122.

King SB III, Kosinski AS, Guyton RA şi colab.: Mortalitatea de opt ani în Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). J Am Coll Cardiol 2000;35:1116.

Legrand VMG, Serruys PW, Unger F şi colab.: Rezultat de trei ani după stentarea coronariană vs chirurgia bypass pentru tratamentul bolii multivasale. Tiraj 2004;109:1114.

Feit F, Brooks MM, Sopko G şi colab.: Rezultatul clinic pe termen lung în Registrul de investigare a revascularizării angioplastiei bypass: comparaţie cu studiul randomizat. Anchetatorii BARI. Tiraj 2000;101:2795.

Detre K, Lombardero MS, Brooks MM şi colab.: Efectele intervenţiei chirurgicale anterioare de bypass coronarian asupra prognosticului pacienţilor cu diabet zaharat care au infarct miocardic acut. N Engl J Med 2000;342:989.

Schwartz L, Kip KE, Frye RL şi colab.: Permeabilitatea grefei de bypass coronarian la pacienţii cu diabet în Investigaţia de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI). Tiraj 2002;106: 2652.

Sobel BE, Frye R, Detre KM şi colab.: Dileme în creştere în managementul diabetului zaharat şi al bolilor cardiovasculare: justificarea studiului de revascularizare a angioplastiei bypass pentru investigaţia 2 pentru diabet (BARI 2D). Tiraj 2003;107:636.

King SB 3: Este de preferat intervenţia chirurgicală pentru diabeticul cu boală multivasală? Chirurgia este preferată pentru diabeticii cu boală multivasală. Tiraj 2005;112:1500.

Carson JL, Scholz PM, Chen AY şi colab.: Diabetul zaharat creşte mortalitatea şi morbiditatea pe termen scurt la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass coronarian. J Am Coll Cardiol 2002;40:418.

Singh M, Rihal CS, Beger PB, et al: Îmbunătăţirea rezultatului în timp al intervenţiilor coronariene percutanate în angina instabilă. J Am Coll Cardiol 2000;36:674.

Mathew V, Farkouh ME, Gersh BJ şi colab: Angiografia coronariană precoce îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung în angina instabilă. Am Heart J 2001;142:768.

FRagmin şi revascularizare rapidă în timpul instabilităţii în boala coronariană (FRISC II) Investigatori: Tratament invaziv în comparaţie cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă: studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. Lancet 1999;354:708.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, şi colab.: Comparaţie a strategiilor invazive şi conservatoare timpurii la pacienţii cu sindroame coronariene instabile trataţi cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879.

Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC şi colab.: Rezultatul pe 5 ani al unei strategii intervenţionale în sindromul coronarian acut fără denivelări ST: studiu randomizat RITA 3 al British Heart Foundation. Lancet 2005;366:914.

Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED şi colab.: Utilizarea strategiilor de management invaziv timpuriu pentru pacienţii cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: Rezultate de la CRUSADE Quality Improvement Initiative. JAMA 2004;292:2096.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: Colegiul American de Cardiologie; Grupul operativ al Asociaţiei Americane a Inimii privind ghidurile de practică; Canadian Cardiovascular Society: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitete to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct).Circulation 20:e42;.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL: angioplastia primară versus terapia trombolitică intravenoasă pentru infarctul miocardic acut: o revizuire cantitativă a 23 de studii randomizate. Lancet 2003;361:13.

Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ şi colab: Rolul chirurgiei cardiace în managementul fazei spitaliceşti a pacienţilor trataţi cu angioplastie primară pentru infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 2000;85:1292.

Boden WE: Este timpul să reevaluăm momentul optim al intervenţiei chirurgicale de bypass coronarian după infarctul miocardic acut? Am J Cardiol 2002;90:35.

Braxton JH, Hammond GL, Letsou GV şi colab: Timing optim al intervenţiei chirurgicale de bypass a arterei coronare după infarctul miocardic acut. Tiraj 1995;92:II66.

Lee DC, Oz MC, Weinberg AD şi colab.: Timpul optim al revascularizării: infarctul miocardic acut transmural versus nontransmural. Ann Thorac Surg 2001;71:1197.

Crossman AW, D'Agostino HJ, Geraci SA: Timing of the coronary artery bypass greft surgery after acute myocardial infarct: A critical literature review. Clin Cardiol 2002;25:406.

Benetti FJ, Naselli G, Wood M, et al: Direct myocardial revascularization with extracorporeal circulation. Chest 1991;100:312.

Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, et al: Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996;61:63.

Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EW şi colab., Octopus Study Group: O comparaţie a chirurgiei de bypass coronarian on-pomp şi off-pomp la pacienţii cu risc scăzut. N Engl J Med 2003; 348:394.

Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, şi colab: Off-pomp vs bypass conventional coronarian bypass bypass: Early and 1-an greft patency, cost, and quality of life results: a randomized trial. JAMA 2004;291:1841.

Mack MJ, Pfister A, Bachand D şi colab.: Comparaţia chirurgiei de bypass coronarian cu şi fără bypass cardiopulmonar la pacienţii cu boală multivasală. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:167.

van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, şi colab.: Rezultatul timpuriu după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian fără pompă versus pe pompă: Rezultatele unui studiu randomizat. Tiraj 2001;104:1761.

van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al: Rezultatul cognitiv după intervenţia chirurgicală de bypass a arterei coronare fără pompă şi pe pompă: un studiu randomizat. JAMA 2002;287:1405.

Cleveland JC, Jr, Shroyer AL, Chen AY, et al: Grefa de bypass coronarian off-pump reduce mortalitatea şi morbiditatea ajustate la risc. Ann Thorac Surg 2001;72: 1282.

Arom KV, Flavin TF, Emery RW, et al: Siguranţa şi eficacitatea grefei de bypass coronarian off pump. Ann Thorac Surg 2000; 69:704.

Sabik JF, Blackstone EH, Lytle BW şi colab: Rezultate echivalente la mijlocul perioadei după intervenţia chirurgicală coronariană fără pompă şi cu pompă.

J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:142.

Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, et al: Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: Numeroase studii, dar puţine concluzii: O declaraţie ştiinţifică a Consiliului American Heart Association privind chirurgia cardiovasculară şi anestezie în colaborare cu grupul de lucru interdisciplinar privind calitatea îngrijirii şi cercetarea rezultatelor. Tiraj 2005;111:2858.

Crouch JD, O'Hair DP, Keuler JP şi colab.: Recoltarea venei safene deschise versus endoscopice: Complicaţii ale plăgii şi calitatea venei. Ann Thorac Surg 1999;68:1513.

Allen KB, Griffith GL, Heimansohn DA, şi colab: Endoscopic versus traditional safena vena harvesting: A prospective, randomized trial. Ann Thorac Surg 1998;66;26.

Meyer DM, Rogers TE, Jessen ME, et al: Dovezi histologice ale siguranţei preparării endoscopice a grefei de venă safenă. Ann Thorac Surg 2000;70:487.

Campeau L: Abord percutanat al arterei radiale pentru angiografia coronariană. Cathet Cardiovasc Diagn 1989;16:3.

Kiemeneij F, Laarman GJ: Abordarea arterei transradiale percutanate pentru implantarea de stent coronarian. Cathet Cardiovasc Diagn 1993;30:173.

Boehm DH, Reichenspurner H, Gulbins H, et al: Experienţa timpurie cu tehnologia robotică pentru chirurgia arterelor coronare. Ann Thorac Surg 1999;68:1542.

Wimmer-Greinecker G, Deschka H, Aybek T şi colab: Starea actuală a revascularizării coronariene asistate robot. Am J Surg 2004;188:76S.

Bolton JW, Connally JE: Rezultatele unui studiu de fază I privind revascularizarea miocardică asistată robotic asupra inimii care bate. Ann Thorac Surg 2004;78:154.

Dickfeld T, Calkins H, Zviman M şi colab.: Ghid de rezonanţă magnetică stereotactică pentru ablaţiile anatomice vizate ale fosei ovale şi atriului stâng. J Interv Card Electrophysiol 2004;11:105.

Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM şi colab. Influenţa grefei de arteră mamă-internă asupra supravieţuirii la 10 ani şi a altor evenimente cardiace. N Engl J Med 1986;314:1.

van Son JA, Smedts F, Vincent JG şi colab.: Studii anatomice comparative ale diferitelor conducte arteriale pentru revascularizarea miocardică. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:703.

Hirose H, Amano A, Yoshida S şi colab.: Managementul chirurgical al pacienţilor instabili în faza de evoluţie a infarctului miocardic acut. Ann Thorac Surg 2000;69:425.

Hirotani T, Kameda T, Shirota S şi colab.: Grefa de bypass coronarian în 30 de zile de la un infarct miocardic acut. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2001;7:28.

Buxton BF, Komeda M, Fuller JA şi colab.: Grefarea bilaterală a arterei toracice internă poate îmbunătăţi rezultatul chirurgiei arterei coronare. Supravieţuire ajustată la risc. Tiraj 1998; 98(Supliment. 19):10.

Matsa M, Paz Y, Gurevitch J, şi colab.: Grefe de artere toracice interne scheletizate bilateral la pacienţii cu diabet zaharat, J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:668.

Tector AJ, McDonald ML, Kress DC şi colab.: Grefe de artere toracice pur interne: rezultate. Ann Thorac Surg 2001; 72:450.

Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ şi colab.: Grefe de artere mamare interne unice versus bilaterale: analiza rezultatului pe 10 ani. Ann Thorac Surg 1997;64:599.

Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF şi colab.: Efectul grefei bilaterale de arteră toracică internă asupra supravieţuirii pe parcursul a 20 de ani postoperatori. Ann Thorac Surg 2004;78:2005.

Lev-Ran O, Mohr R, Amir K, et al: Grefa de artere toracice interne bilaterale la diabeticii trataţi cu insulină: ar trebui evitată? Ann Thorac Surg 2003;75:1872.

Carpentier A, Guermonprez JL, Deloche A, şi colab.: The aorta-to- coronary radial artery bypass graft: A technique avoiding pathological changes in grafts. Ann Thorac Surg 1973;16:111.

Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, et al: Histopatologia comparativă a arterei radiale versus artera toracică internă şi factorii de risc pentru dezvoltarea hiperplaziei intimale şi aterosclerozei. Tiraj 1999;100(19 Suppl):II139.

Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA, et al: Total arterial coronary revascularization: Techniques and results in 3220 patients. Ann Thorac Surg 1999;68:2093.

Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al; Investigaţii ale studiului de permeabilitate a arterei radiale: o comparaţie randomizată a grefelor de bypass coronarian de arteră radială şi venă safenă. N Engl J Med 2004;351:2302.

Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, şi colab.: Grefele de bypass de artere radiale au o apariţie crescută a stenozei şi ocluziei severe angiografice în comparaţie cu arterele mamare interne stângi şi grefele de venă safenă. Tiraj 2004;109:2086.

Barner HB: Grefa arterială: Tehnici şi conducte. Ann Thorac Surg 1998;66(5 Suppl):S2.

Kaluza GL, Joseph J, Lee JR şi colab.: Rezultate catastrofale ale chirurgiei noncardiace la scurt timp după stentarea coronariană. J Am Coll Cardiol 2000;35:1288.

McFadden EP, Stabile E, Regar E şi colab.: Tromboza tardivă în stenturile coronariene cu eluţie medicamentoasă după întreruperea terapiei antiplachetare. Lancet 2004;364:1519.

Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P şi colab.: Sindroame coronariene în urma retragerii aspirinei: un risc special pentru tromboza tardivă a stentului. J Am Coll Cardiol 2005;45:456.

Murphy GJ, Bryan AJ, Angelini GD: Revascularizarea coronariană hibridă în era stenturilor cu eluţie de medicamente. Ann Thorac Surg 2004;78:1861.

Pan W, Pintar T, Anton J, şi colab.: Statinele sunt asociate cu o incidenţă redusă a mortalităţii perioperatorii după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian. Tiraj 2004;110(11 Suppl 1): II45.

Christenson JT: Controlul preoperator al lipidelor cu simvastatină protejează grefele de bypass coronarian de boala obstructivă a grefei. Am J Cardiol 2001;88:896.

Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al: Terapia preoperatorie cu aspirină este asociată cu rezultate postoperatorii îmbunătăţite la pacienţii supuşi grefei de bypass coronarian. Circulation 2005;112(9 Suppl):I286.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST - articol rezumat: Un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association privind ghidurile de practică. J Am Coll Cardiol 2002;40:1366.

Hongo RH, Ley J, Dick SE şi colab.: Efectul clopidogrelului în combinaţie cu aspirină atunci când este administrat înainte de grefarea bypassului coronarian. J Am Coll Cardiol 2002;40:231.

Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al: Hiperglicemia intraoperatorie şi rezultatele perioperatorii la pacienţii cu chirurgie cardiacă. Mayo Clin Proc 2005;80:862.

Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA şi colab.: Controlul strâns al glicemiei la pacienţii cu bypass coronarian diabetic îmbunătăţeşte rezultatele perioperatorii şi scade evenimentele ischemice recurente. Tiraj 2004;109:1497.

Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al: Perfuzia continuă de insulină reduce mortalitatea la pacienţii cu diabet zaharat supuşi grefei de bypass coronarian. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007.

Fonarow GC: Rolul iniţierii în spital a terapiilor de protecţie cardiovasculară pentru a îmbunătăţi ratele de tratament şi rezultatele clinice. Rev Cardiovasc Med 2003;4:S37.

Denton TA, Fonarow GC, LaBresh KA și colab.: Prevenirea secundară după bypass coronarian: programul „Get With the Guidelines" al Asociației Americane de Inimă. Ann Thorac Surg 2003;75:758.

Linii directoare aplicate în practică: http://www.acc.org/quality and science/gap/gap.htm (Accesat pe 8 septembrie 2006).

Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: metaanaliza în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic şi accidentului vascular cerebral la pacienţii cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71.

Mangano DT: Studiu multicentric al grupului de cercetare ischemie perioperatorie: Aspirina și mortalitatea prin bypass coronarian. N Engl J Med 2002;347:1309.

Topol EJ: Aspirina cu operație bypass: de la tabu la noul standard de îngrijire. N Engl J Med 2002;347:1359.

Werba JP, Tremoli E, Massironi P, et al: Statins in coronary bypass surgery: Rationale and clinical use. Ann Thorac Surg 2003;76:2132.

Campeau L, Knatterud GL, Domanski M, și colab.: Efectul scăderii agresive a nivelului de colesterol al lipoproteinelor cu densitate scăzută și anticoagularea cu doze mici asupra modificărilor obstructive ale grefelor de bypass coronarian-safeno-vena. N Engl J Med 1997;336:153.

Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L și colab.: Efecte pe termen lung asupra rezultatelor clinice ale scăderii agresive a nivelului de colesterol al lipoproteinelor cu densitate scăzută și anticoagularea în doză mică în studiul post-grefă de bypass coronarian. Anchetatorii post CABG. Tiraj 2000;102:157.

Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM și colab.: Pravastatin previne evenimentele clinice la pacienţii revascularizaţi cu concentraţii medii de colesterol. Colesterol şi evenimente recurente CARE Investigatorii. J Am Coll Cardiol 1999;34:106.

Teo KK, Yusuf S, Furberg CD: Efectele terapiei profilactice cu medicamente antiaritmice în infarctul miocardic acut: o prezentare generală a rezultatelor din studiile controlate randomizate. JAMA 1993;270:1589.

Bertrand ME: Asigurarea protecției cardiovasculare de către inhibitorii ECA: o revizuire a studiilor recente. Curr Med Res Opin 2004; 20:1559.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacientii cu risc crescut. N Engl J Med 2000;342:145.

van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DFM, et al: Renunţarea la fumat reduce mortalitatea după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian: un studiu de urmărire pe 20 de ani. J Am Coll Cardiol 2000; 36:878.

Voors A, van Brussel BL, Thijs Plokker HW, et al: Fumatul şi evenimentele cardiace după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian venos: un studiu de urmărire pe 15 ani. Circulation 1996;93:42.

Hedback B, Perk J, Hornblad M, et al: Reabilitarea cardiacă după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian: rezultate pe 10 ani privind mortalitatea, morbiditatea şi reinternările la spital. J Cardiovasc Risk 2001;8:153.

Prevenirea primară a ischemiei

Boli de inima

Judith Meadows, Jacqueline Suk Danik şi Michelle A. Albert

CUPRINS CAPITOLUL

Determinarea riscului 178

Dislipidemie 179

Trigliceride şi HDL-C 186

Apolipoproteine 187

Hipertensiune arterială 188

Fumatul 191

Dieta aterogenă 193

Activitatea fizică 195

Obezitatea 195

Sindromul metabolic 196

Diabet 197

Consumul de alcool 198

Factori noi de risc ai bolilor cardiovasculare Evaluarea neinvazivă a bolilor vasculare CAD în ţările în curs de dezvoltare 206 intervenţii farmacologice pentru primare

Prevenirea 206

Practica Preventivă a Bolilor Cardiovasculare

Boala cardiovasculară (BCV) este principala cauză de deces la nivel mondial, ducând la peste 17 milioane de decese.1 Numai în Statele Unite, boala coronariană afectează mai mult de 12 milioane de americani.2 În ultimele 3 decenii, mortalitatea cauzată de BCV a scăzut progresiv în toate grupurile de rasă/etnie şi gen, o tendinţă care a început să scadă progresiv (fig.3,49-1). şi tratamentul BCV au dus la scăderea remarcată şi speranţa de viaţă mai lungă de care se bucură mulţi din lumea dezvoltată. Prevenţia primară axată pe identificarea şi tratamentul hiperlipidemiei şi hipertensiunii arteriale, precum şi utilizarea aspirinei, au contribuit considerabil la îmbunătăţirea rezultatului.

Cu toate acestea, rămân provocări semnificative în combaterea crizei BCV – inclusiv diferenţele de morbiditate şi mortalitate în funcţie de rasă/grup etnic; gen şi statut socioeconomic; epidemia de obezitate în creştere în ţările dezvoltate, precum şi în multe părţi ale lumii în curs de dezvoltare; necesitatea de a identifica şi trata mai bine persoanele pentru a atinge obiectivele actuale ale ghidului; şi creşterea continuă a costurilor îngrijirii. Comunicarea riscului şi înţelegerea de către medic şi public a şi respectarea ghidurilor de tratament recomandate sunt alte provocări majore în reducerea bolilor coronariene (CHD), morbidităţii şi mortalităţii. De exemplu, deoarece algoritmii de notare a CHD, în general, nu iau în considerare riscul relativ al unui individ de CHD în comparaţie cu alţii din categoria sa de vârstă, o persoană cu vârsta de 35 de ani, care ar putea prezenta un risc moderat până la mare de CHD pentru categoria sa de vârstă, ar putea pierde oportunitatea de prevenire primară, deoarece se consideră că are un risc scăzut de 10 ani de a suferi de CHD, care nu este absolut remediabil. pentru a comunica riscul.5

DETERMINAREA RISCURILOR

Cel mai important pas către scăderea poverii BCV implică identificarea timpurie, monitorizarea şi tratamentul persoanelor expuse riscului. Scopul prevenţiei primare este de a preveni dezvoltarea bolii la o persoană asimptomatică prin identificarea precoce şi tratamentul factorilor de risc pentru boli cardiovasculare. Cu toate acestea, un pas esenţial în acest din urmă implică o evaluare adecvată a riscurilor. Riscul absolut de BCV este riscul de a dezvolta BCV într-o anumită perioadă de timp (de obicei, o perioadă de 10 ani), în timp ce riscul atribuibil se referă la diferenţa de incidenţă a BCV între persoanele care au fost

expuse şi nu au fost expuse la un(i) factor(i) de risc cardiovascular. În mod tradiţional, stratificarea riscului pentru CHD a folosit algoritmi precum Scorul de risc cardiovascular Framingham (Fig. 9-2)6 şi Diagrama de risc coronarian al Societăţii Europene de Cardiologie (Fig. 9-3).7 Ambele sisteme de scorare estimează riscul absolut de 10 ani al unui individ pentru un eveniment CHD pe baza sexului. Factorii tradiţionali de risc pentru CHD, cum ar fi vârsta, statutul de fumat, prezenţa sau absenţa diabetului, nivelul colesterolului total (sau nivelul colesterolului cu densitate scăzută) şi tensiunea arterială sistolica sunt incluşi în ambele module de scor; tensiunea arterială diastolică şi lipoproteinele de înaltă densitate sunt incluse în ecuaţia de risc Framingham, dar nu şi în sistemul european de scor. Persoanele care au un risc absolut de CHD mai mare de 20% sunt considerate cu risc ridicat şi sunt candidate pentru reducerea intensivă a riscului prin tratament comportamental şi medicamentos. Riscul intermediar defineşte persoanele cu un risc absolut de 10% până la 20% de CHD, un grup în care se recomandă intervenţii sigure, rentabile. Persoanele cu risc scăzut au un risc absolut mai mic de 10% la 10 ani de CHD. Cu toate acestea, utilitatea acestor sisteme de notare la populaţiile non-albe a fost analizată în special în Statele Unite. În plus, categoriile atribuite de scăzut (<10%) şi ridicat (>20%) lasă încă un număr mare de indivizi cu risc intermediar care ar putea beneficia şi de intervenţia timpurie. Se estimează că riscul intermediar cuprinde 40% din populaţia SUA.8

Factorii de risc tradiţionali pentru CHD cuprind atât componente modificabile, cât şi nemodificabile. Factori de risc modificabili

includ dislipidemia, diabetul, fumatul, hipertensiunea arterială, dieta şi lipsa exerciţiilor fizice, în timp ce factorii nemodificabili includ vârsta şi antecedentele familiale de CHD. Alţi factori care contribuie în mod semnificativ la riscul de CHD includ statutul de postmenopauză în rândul femeilor, factorii psihosociali şi socioeconomici. În ultimii câţiva ani, a apărut o dezbatere cu privire la prevalenţa factorilor de risc convenţionali la pacienţii care dezvoltă CHD şi a condus la proliferarea cercetărilor legate de factorii de risc netradiţionali ai CHD. Moleculele de adeziune celulară, ligandul CD40 solubil, fibrinogenul, lipoproteina (a), homocisteina, lipoprotein fosfolipaza A2 şi inhibitorul activator al plasminogenului 1 (PAI-1) au apărut ca noi predictori de risc pentru CHD.11,12.

Indicatorii de risc tradiţionali, precum şi netradiţionali ai CHD demonstrează un efect gradat al riscului CHD. O mare parte din dovezile care susţin aceste relaţii au fost derivate din studii de cohortă epidemiologice prospective. Pe lângă cohortele epidemiologice prospective, alte modele de studiu includ studiile clinice transversale, prospective, retrospective, caz-control şi studii clinice randomizate. Tabelul 9-1 demonstrează o listă a modelelor comune de studii utilizate în cercetarea CHD. Instrumentele de măsurare pentru detectarea aterosclerozei subclinice, cum ar fi ultrasonografia carotidiană, tomografia computerizată cu fascicul de electroni şi testele de stres la efort identifică CHD subclinice în studiile clinice şi cohortele bazate pe populaţie. Cu toate acestea, aceste teste nu sunt încorporate în analizele scorului de risc cardiovascular, iar capacitatea acestor instrumente de a determina în mod adecvat povara totală a bolii vasculare este limitată.

DISLIPIDEMIE

Relaţia cauzală dintre dislipidemie şi evenimentele/mortalitate CHD a fost confirmată în studii mari, randomizate controlate de prevenţie primară cu inhibitori ai HMG Co-A reductază.13-17 Un corp mare de dovezi în prevenirea primară şi secundară demonstrează că terapia cu statine a redus evenimentele CHD cu 31% şi mortalitatea de toate cauzele cu 291-2% Trial cu 291-2% (triale cu fibraţi 1). colestiramina a demonstrat atât rezultate pozitive21,22, cât şi negative23 pentru prevenirea primară a CHD la pacienţii cu hipercolesterolemie.

Colesterolul LDL este considerat factorul aterogen primar şi este punctul central actual pentru prevenirea primară a CHD.24 Studiul de prevalenţă al clinicilor de cercetare lipidă a arătat că mortalitatea pe 10 ani este asociată cu colesterolul LDL crescut la pacienţii cu şi fără CHD.25 În mod similar, mai multe studii au demonstrat că scăderea LDL reduce riscul de CHD şi studiul de prevenire a bolii coronariene (COPS)26. este un studiu de prevenţie primară la scară largă care a demonstrat o scădere a evenimentelor CHD la bărbaţii cu hipercolesterolemie cărora li s-a administrat terapie hipolipemiantă pentru a reduce LDL.17 Cel mai mare beneficiu al terapiei cu pravastatina a fost observat în grupul cu cel mai mare risc, cu numărul necesar de tratat de 17 pacienţi peste 5 ani pentru a preveni un deces. Numărul necesar pentru a trata în grupul cu risc scăzut a fost de 66 de persoane timp de 5 ani pentru a preveni un deces. Beneficiul absolut în WOSCOPS pentru prevenţia primară a fost de trei ori mai mic decât cel observat pentru prevenirea secundară în studiul 4S.27

În studiile prospective de scădere a LDL pentru prevenirea primară a CHD, nu pare să existe o scădere

Figura 9-2 Scorul bolii coronariene (CHD) pentru calcularea riscului de CHD pe 10 ani în funcţie de vârstă, colesterol total (TC) (sau colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă [LDL-C]), colesterol cu lipoproteine cu densitate mare (HDL-C), tensiune arterială, diabet şi fumat. Utilizarea categoriilor de LDL-C este adecvată atunci când sunt disponibile măsurători de LDL-C a jeun. Fişa de scor pentru bărbaţi bazată pe experienţa Framingham la bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 30 şi 74 de ani la momentul iniţial. Estimările medii ale riscului se bazează pe subiecţii tipici Framingham, iar estimările riscului idealizat se bazează pe tensiunea arterială optimă, TC de 160 până la 199 mg/dL (sau LDL de 100 până la 129 mg/dL), HDL-C de 45 mg/dL, fără diabet şi fără fumat.

Ilustraţia continuă pe pagina următoare

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică
Vă rugăm să consultaţi publicaţia tipărită.

Figura 9-2 Continuare. Fişa de scor pentru femei bazată pe experienţa Framingham la femeile cu vârsta între 30 şi 74 de ani la

linia de bază. Estimările de risc mediu se bazează pe subiecţii tipici Framingham, iar estimările riscului idealizat se bazează pe tensiunea arterială optimă, TC de 160 până la 199 mg/dL (sau LDL de 100 până la 129 mg/dL), HDL-C de 55 mg/dL, fără diabet şi interzis fumat. Pts = puncte. (De la Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47. Cu permisiunea American Heart Association, Inc.)

Figura 9-3 Instrument de evaluare a riscurilor pentru bărbaţi (A) şi femei (B) conceput de un grup de lucru european privind prevenirea coronariană folosind nivelurile de colesterol, tensiunea arterială şi starea de fumat. (Din Prevenirea bolii coronariene în practica clinică: Recomandări ale celui de-al doilea grup de lucru comun al societăţilor europene şi altor societăţi privind prevenirea coronariană. Eur Heart J 1998;19:1434-503.)

Ilustraţia continuă pe pagina următoare

Cum să utilizaţi diagrama de risc coronarian pentru prevenirea primară

Diagrama este pentru estimarea riscului de boală coronariană (CHD) pentru persoanele care nu au dezvoltat CHD simptomatică sau altă boală aterosclerotică. Pacienţii cu CHD sunt deja expuşi unui risc ridicat şi necesită intervenţie intensivă în stilul de viaţă şi, după caz, terapii medicamentoase pentru a atinge obiectivele factorilor de risc.

• Pentru a estima riscul absolut de 10 ani al unei persoane de apariţie a unui eveniment CHD, găsiţi tabelul pentru sexul, statutul de fumat şi vârsta. În tabel, găsiţi celula cea mai apropiată de tensiunea arterială sistolică (mm Hg) şi colesterolul total (mmol/L sau mg/dL).

• Efectul expunerii de-a lungul vieţii la factorii de risc poate fi observat urmând tabelul în sus. Acest lucru poate fi folosit atunci când îi sfătuiţi pe tineri.

• Persoanele cu risc ridicat sunt definiţi ca fiind cei al căror risc de CHD pe 10 ani depăşeşte 20% sau vor depăşi 20% dacă se estimează că vor avea vârsta de 60 de ani.

Diagrama riscului coronarian

Prevenirea primară a bolii coronariene

• Riscul CHD este mai mare decât este indicat în grafic pentru cei cu

Hiperlipidemie familială

Diabet zaharat: riscul este aproximativ dublat la bărbaţi şi mai mult decât dublu la femei

Cei cu antecedente familiale de boli cardiovasculare premature

Cei cu colesterol HDL scăzut. Aceste tabele presupun că colesterolul HDL este de 1,0 mmol/L (39 mg/dL) la bărbaţi şi 1,1 (43) la femei.

Cei cu niveluri crescute de trigliceride > 2,0 mmol/L (>180 mg/dL)

Pe măsură ce persoana se apropie de următoarea categorie de vârstă • Pentru a găsi riscul relativ al unei persoane, comparaţi categoria de risc a acesteia cu cele pentru alte persoane de aceeaşi vârstă. Este posibil ca riscul absolut prezentat aici să nu se aplice tuturor populaţiilor, în special celor cu o incidenţă scăzută a bolii coronariene. Riscul relativ este probabil să se aplice la majoritatea populaţiilor.

• Efectul modificării colesterolului, fumatului sau tensiunii arteriale poate fi citit din diagramă.

B

Tipul de studiu Obiective Subiecte Avantaje Dezavantaje

Adaptat şi modificat din Rothman KJ, Greenland S: Modern epidemiology, a 2-a ed. Lippincott Williams şi Williams, Philadelphia, 1998.

Tabelul 9-2 Studii de prevenire primară şi secundară folosind statine

40 mg/zi

Studii de prevenire primară

6605 (15) 20-40 mg/zi

*Valorile LDL-C la probă sunt calculate din datele publicate.

^Rezultate pentru CABG; nevoia de PTCA a fost redusă cu 19% (P = 0,024). NNT indică numărul necesar de tratat pentru a preveni un eveniment coronarian major (100/reducerea riscului absolut).

De la Maron, Fazio DJ, Linton MF: Circulation 2000;101:207-13.

Creşterea Lp(a) de 1 SD peste media de 8,7 mg/dL la bărbaţi şi 11 mg/dL la femei a fost asociată cu o creştere cu 15% şi, respectiv, cu 17% a riscului de CHD la bărbaţi şi, respectiv, la femei. Gruparea mai multor factori de risc pentru CHD a crescut, de asemenea, riscul de CHD.

Screening pentru dislipidemie

Pe baza constatărilor din studii clinice mari, randomizate, Programul Naţional de Educaţie pentru Colesterol (NCEP) a emis cel de-al treilea raport al grupului de tratament pentru adulţi (ATP III) în 2001, oferind linii directoare pentru a reduce incidenţa dislipidemiei.24 NCEP/ATP III recomandă ca toţi adulţii cu vârsta peste 20 de ani să obţină un panel de lipoproteine a jeun la fiecare 5 ani. Nivelurile totale de colesterol variază cu 4% până la 11% din cauza stresului, a bolilor minore şi a posturii.34 Colegiul American al Medicilor recomandă screening-ul bărbaţilor cu vârsta cuprinsă între 35 şi 65 de ani şi femeilor cu vârsta între 45 şi 65 de ani.

Ghidurile ATP III recomandă obiective de tratament pe baza a trei categorii de risc de CHD.24 (Tabelele 9-3 şi 9-4). Riscul ridicat include persoanele cu CHD preexistente sau echivalente de risc de CHD şi include o mortalitate de CHD la 10 ani mai mare de 20%. Echivalentele de risc pentru CHD includ boala vasculară periferică, anevrismul de aortă abdominală, boala carotidiană simptomatică şi diabetul zaharat. Persoanele cu LDL colesterol mai mare de 100 mg/dL ar trebui să iniţieze modificări terapeutice ale stilului de

viaţă. Persoanele cu LDL colesterol mai mare de 130 mg/dL ar trebui să primească medicamente pentru scăderea lipidelor.

Recomandări de tratament pentru categoriile de dislipidemie

Pacienţii cu risc crescut, cu niveluri ridicate de trigliceride sau niveluri scăzute de colesterol HDL, beneficiază de asemenea de terapie îndreptată către aceste dislipidemii specifice. Deşi ghidurile ATP III nu impun terapia medicamentoasă atunci când LDL este mai mică de 129 mg/dL, pacienţii cu risc crescut par să beneficieze de un obiectiv de colesterol LDL <70 mg/dL. De la publicarea ghidurilor ATP III, patru studii randomizate (HPS, PROSPER, ASCOT-LLA şi PROVE IT-TIMI 22) au recomandat praguri de tratament reduse pentru pacienţii cu risc crescut.29,37-39

ATP III defineşte riscul intermediar ca prezenţa a doi sau mai mulţi factori de risc pentru CHD şi o mortalitate pentru CHD la 10 ani mai mică de 20%. Pacienţii cu risc intermediar ar trebui să atingă un obiectiv de colesterol LDL mai mic de 130 mg/dL prin modificări ale stilului de viaţă. Dacă modificările stilului de viaţă nu reuşesc să atingă o scădere a LDL la 130 mg/dL sau dacă colesterolul LDL iniţial este mai mare de 160 mg/dL, terapia medicamentoasă trebuie iniţiată. În cele din urmă, ATP III defineşte riscul scăzut ca fiind unul sau niciun factor de risc şi o mortalitate la 10 ani prin CHD mai mică de 10%. Cu toate acestea, unii susţin că unele persoane din această categorie ar putea fi de fapt cu risc intermediar. Obiectivul LDL pentru persoanele cu risc scăzut este mai mic de 160 mg/dL. Dacă colesterolul LDL rămâne mai mare de 190 mg/dL după schimbările terapeutice ale stilului de viaţă, pot fi prescrise medicamente pentru scăderea LDL. Un colesterol HDL mai mare de 60 mg/dL este considerat protector împotriva CHD. Figura 9-4 prezintă algoritmii de tratament pentru colesterolul LDL crescut.

NCEP/ATP III oferă recomandări pentru reducerea colesterolului cu stil de viaţă/intervenţie farmacologică bazată pe profilul de risc individual şi nivelul colesterolului LDL. Strategia de primă linie este intervenţia în stilul de viaţă (vezi Fig. 9-4A). Dieta ar trebui să includă mai puţin de 7% din caloriile din grăsimi saturate, mai puţin de 200 mg colesterol pe zi, 55% din caloriile zilnice din carbohidraţi, 15% din caloriile zilnice din proteine, 10% din caloriile zilnice din grăsimi polinesaturate şi 20% din caloriile zilnice din grăsimi mononesaturate. În plus, pacienţii ar trebui să urmărească scăderea în greutate şi exerciţii fizice. Dacă obiectivul de colesterol LDL nu este atins în decurs de 6 săptămâni, stanolii/sterolii vegetali şi fibrele trebuie adăugate în dietă. Terapia medicamentosă trebuie iniţiată dacă obiectivul LDL nu este atins în decurs de alte 6 săptămâni (vezi Fig. 9-4B). Societatea Europeană a

Tabelul 9-3 Clasificarea ATP III a colesterolului LDL, total şi HDL (mg/dL)

Colesterolul LDL

<100 Optimal

100-129 Aproape sau peste optim

130-159 Borderline high

160-169 Înalt

Fumatul de tigari

Hipertensiune arterială (tensiune arterială > 140/90 mm Hg sau pe medicamente antihipertensive)

Colesterol HDL scăzut (<40 mg/dL)

Antecedente familiale de CHD prematură (CHD la ruda de gradul I de sex masculin <55 ani; CHD la ruda de gradul I de sex feminin <65 ani) Vârsta (bărbaţi >45 ani; femei >55 ani)

Diabetul este considerat un echivalent de risc pentru boala coronariană (CHD); LDL indică lipoproteine cu densitate scăzută; HDL, lipoproteine de înaltă densitate; Colesterolul HDL >60 mg/dL este considerat un factor de risc „negativ"; prezenţa acestuia înlătură un factor de risc.

De la NCEP/ATP. JAMA 2001;285:2486-2497.

Tabelul 9-4 Obiectivele şi punctele de referinţă pentru colesterolul LDL pentru modificările terapeutice ale stilului de viaţă (TLC) şi terapia medicamentoasă în diferite categorii de risc

(160-189: medicament pentru scăderea LDL opţional)

*Unele autorităţi recomandă utilizarea medicamentelor care scad LDL din această categorie dacă un nivel al colesterolului LDL de <100 mg/dL nu poate fi atins prin modificări terapeutice ale stilului de viaţă. Alţii preferă utilizarea medicamentelor care modifică în primul rând trigliceridele şi HDL; de exemplu, acid nicotinic sau fibrat. Judecata clinică poate solicita, de asemenea, terapie medicamentoasă diferită în această subcategorie.

^ Aproape toate persoanele cu factor de risc 0-1 au un risc pe 10 ani <10%; astfel, evaluarea riscului pe 10 ani la persoanele cu factor de risc 0-1 nu este necesară. LDL: lipoproteine cu densitate joasă; CHD, boală coronariană.

De la NCEP/ATP. JAMA 2001;285:2486-2497.

Cardiologia (ESC) recomandă modificări iniţiale ale stilului de viaţă pentru toate categoriile de risc înainte de utilizarea medicamentelor.7

Deşi atât NCEP/ATP III, cât şi ECS recomandă schimbări ale stilului de viaţă ca terapie de primă linie, dovezile privind beneficiul CHD sunt limitate. În programul Lipid Clinics din Regatul Unit, printre indivizii trataţi cu modificări ale dietei — 60% au avut o scădere medie a greutăţii de 1,8%, care a fost asociată cu o reducere de 5% până la 7% a colesterolului total şi a colesterolului LDL.40 Într-un alt studiu al pacienţilor cu HDL scăzut şi colesterol LDL crescut, care au fost randomizaţi să facă exerciţii fizice, grăsimi scăzute/colesterol scăzut, îngrijire obişnuită, cei trataţi cu un nivel scăzut de grăsimi/colesterol şi exerciţii fizice, cu îngrijire scăzută sau exerciţiu fizic. Dieta cu grăsimi/colesterol scăzut a avut o reducere semnificativă a LDL (14,5±22,2 mg/dL la femei, 20,0±17,3 mg/dL la bărbaţi) comparativ cu alte grupuri. Reducerea semnificativă a colesterolului LDL nu a fost atinsă doar în grupul cu dietă.41

În ciuda dovezilor bune ale beneficiului cardiovascular al reducerii colesterolului, studiul NHANES a descris conştientizarea suboptimă, screening-ul lipidic şi controlul dislipidemiei. Doar 20% dintre adulţii din SUA li s-au evaluat colesterolul seric.42 Dintre indivizii cu colesterol total mai mare de 200 mg/dL, 69,5% au fost supuşi testării panoului lipidic; doar 35% din acest grup au fost conştienţi de diagnosticul lor şi doar 12% au fost trataţi pentru colesterol crescut.43

TRGLICERIDE ŞI HDL-C

În timp ce colesterolul total şi colesterolul LDL sunt ţintele principale ale ghidurilor NCEP/ATP III, alte dislipidemii aterogene conferă risc cardiovascular crescut. Într-o meta-analiză a studiilor prospective asupra populaţiei, o creştere cu 88 mg/dl a nivelului de trigliceride a conferit independent un risc crescut de CHD cu 14% şi 37% la bărbaţi şi la femei, respectiv.44 Riscul crescut de CHD de hipertrigliceridemie este independent de concentraţia HDL45,46.

HDL seric scăzut, care însoţeşte adesea trigliceridele crescute, este un alt factor de risc important pentru CHD. În Framingham Heart Study, fiecare scădere cu 5 mg/dL a HDL faţă de valorile mediane a fost asociată cu o creştere cu 25% a riscului de infarct miocardic.47 De asemenea, o analiză a patru studii prospective din SUA a demonstrat că fiecare creştere cu 1 mg a HDL a fost asociată cu o scădere cu 2% a riscului de CHD la bărbaţi şi o scădere cu 3% a riscului de CHD în rândul femeilor. fibraţi la persoanele cu colesterol HDL scăzut, dar analizele post-hoc ale studiilor cu fibraţi arată o reducere a riscului de CHD, în special în rândul diabeticilor şi celor cu sindrom metabolic.49 Grupul de studiu de intervenţie a colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (VA-HIT) pentru Veterans Affairs a evaluat

rolul gemfibrozilului în prevenirea secundară a CHD la bărbaţii cu CHD şi izolat colesterol HDL scăzut (în medie 32 mg/dL). Gemfibrozilul a fost asociat cu o creştere de 7,5% a colesterolului HDL şi o reducere cu 22% a decesului prin cardiopatie cerebrală sau a IM nefatal.50 Deşi toţi fibraţii pot fi utilizaţi în asociere cu statine pentru gestionarea

dislipidemiei, fenofibratul în combinaţie cu o statină nu a fost asociat cu o creştere substanţială a riscului de miopatie. cu statine.52

APOLIPOPROTEINE

Deşi LDL este ţinta principală a strategiilor de scădere a lipidelor, unele date susţin măsurarea concentraţiilor de particule de apolipoproteină B şi LDL. Particulele mici de LDL sau conţinutul mic de colesterol din miez conferă un risc crescut de CHD decât indicat doar de concentraţia de LDL.53 În Studiul Familial de Tratament a Aterosclerozei (FATS) şi Studiul asupra Sănătăţii Femeilor (WHS), modificările în flotabilitatea LDL şi dimensiunea particulelor au fost predictori importanţi ai CHD54,55. nivelurile de colesterol, apolipoproteină B şi trigliceride.56 Noile măsurători ale APO-B şi APO A-1 evaluează numărul total de particule aterogene (LDL, VLDL, IDL) şi respectiv anti-aterogene (HDL). Unele studii au demonstrat că APO-B ridicat şi APO A-1 scăzut sunt predictori importanţi ai riscului de CHD.33,57,58 Riscul de mortalitate legat de apolipoproteine (AMORIS) şi studiile AFCAPS/TexCAPS au concluzionat ambele că APO-B a fost un predictor mai puternic al evenimentelor coronariene decât a fost colesterolul LDL33.

O altă ţintă de lipide este raportul colesterol total/HDL; studiile indică faptul că acest raport are o valoare predictivă mai mare pentru CHD decât colesterolul LDL sau colesterolul total.60,61 La bărbaţi, un raport mai mare sau egal cu 6,4 a identificat un risc de CHD cu 2% până la 14% mai mare decât cel prezis doar de colesterolul total sau LDL. La femei, un raport mai mare sau egal cu 5,6 a identificat un risc de CHD cu 25% până la 45% mai mare decât cel prezis doar de colesterolul total sau LDL. O scădere cu 1 unitate a raportului colesterol total/HDL a fost asociată cu o reducere cu 53% a riscului de infarct miocardic. Într-o comparaţie a utilităţii predictive a diferitelor măsurători ale lipidelor, rapoartele colesterol total/HDL şi APO-B/APO A-1 (raporturile de risc 3,81 şi, respectiv, 3,01) au fost mai predictive pentru evenimentele coronariene decât colesterolul non-HDL, colesterolul LDL, APO A-1 sau APO-B (ratorii de risc 1,.7, 25, 1, 2, 5, 1, 2, 2, 5, 1, 2, 2, 2). respectiv.61a Măsurarea apolipoproteinelor poate să nu adauge valoare predictivă măsurătorilor standard ale lipidelor având în vedere asocierea strânsă a colesterolului non-HDL cu APO-B şi a raportului colesterol total/HDL cu raportul APO-B/APO A-1.

HIPERTENSIUNEA

Potrivit OMS, hipertensiunea arterială este cauza cea mai prevenită de deces. JNC VII defineşte hipertensiunea arterială ca tensiunea arterială sistolica mai mare sau egală cu 140 mm Hg, tensiunea arterială diastolică ca mai mare sau egală cu 90 mm Hg sau utilizarea medicamentelor antihipertensive.62 Hipertensiunea arterială este cel mai frecvent diagnostic în Statele Unite şi reprezintă 35 de milioane de vizite la cabinet.

Se estimează că 60 de milioane de americani sunt hipertensivi. Prevalenţa hipertensiunii arteriale creşte pe măsură ce populaţia îmbătrâneşte. În cadrul studiului Framingham Heart Study, printre persoanele care aveau 55 de ani, peste 50% au dezvoltat hipertensiune arterială în următorii 10 ani.63 Se estimează că există aproximativ 2 milioane de indivizi

diagnosticaţi cu hipertensiune arterială în fiecare an64-66 şi în întreaga lume există 1 miliard de persoane hipertensive.

Factorii de risc pentru dezvoltarea hipertensiunii includ vârsta înaintată, stilul de viaţă sedentar, indicele de masă corporală, consumul în exces de sodiu, potasiu alimentar scăzut, consumul de alcool, antecedentele familiale de hipertensiune arterială şi ascendenţa afro-americană. (TAS 120 până la 139 mm Hg/DBP 80 până la 89 mm Hg) implică un risc crescut de progresie la hipertensiune arterială.69 În plus, tensiunea arterială normală (tensiunea arterială sistolica 120 până la 129 mm Hg, tensiunea arterială diastolică 80 până la 89 mm Hg) conferă un risc de dezvoltare a tensiunii arteriale de două până la patru ori mai mic decât presiunea arterială stoilică. 120 mm Hg, tensiunea diastolică mai mică de 80 mm Hg).70

Studiile epidemiologice demonstrează o relaţie continuă, consecventă, liniară între tensiunea arterială şi bolile cardiovasculare, care este independentă de alţi factori de risc cardiac.69,71 În studiul INTERHEART, hipertensiunea arterială a reprezentat 18% din populaţia riscului atribuibil pentru un prim infarct miocardic.57 În The Prospective Studies Trialists, colaborarea, o meta-analiză a fiecărei boli coronariene incrementale, fără un istoric incremental de inimă sau de un milion de ani, fără un istoric incremental de 1 milion. creşterea tensiunii arteriale sistolice de 20 mm Hg şi a tensiunii arteriale diastolice de 10 mm Hg au dus la dublarea riscului de CHD într-un interval de tensiune arterială de 115/75 până la 185/115 mm Hg (Fig. 9-6).66

Persoanele hipertensive au, de asemenea, o prevalenţă mai mare a altor factori de risc aterogeni, cum ar fi dislipidemia, intoleranţa la glucoză, obezitatea, sindromul metabolic şi hipertrofia ventriculară stângă decât persoanele normotensive. Coexistenţa factorilor de risc cardiac cu hipertensiunea arterială conferă un efect aditiv asupra riscului relativ de CHD.72 De relevanţă pentru sănătatea publică sunt datele din studiul Consiliului de Cercetare Medicală (MRC) asupra hipertensivilor uşori. Numărul necesar de tratat pentru a preveni un eveniment CHD a fost de 262 în decurs de 5 ani, iar pentru persoanele cu vârsta peste 55 de ani care fumează şi au tensiune arterială sistolica mai mare de 160 mm Hg, numărul necesar de tratat a fost de patru pe o perioadă de 5 ani pentru a preveni un eveniment CHD.73

Studiile clinice randomizate demonstrează că scăderea tensiunii arteriale este benefică în reducerea morbidităţii şi mortalităţii legate de accident vascular cerebral, boli coronariene şi insuficienţă cardiacă.74 Tratamentul hipertensiunii a dus la o reducere a incidenţei bolii cerebrovasculare cu 35% până la 40%, a infarctului miocardic cu 20% până la 25% şi a tratamentului insuficienţei cardiace cu 50% până la 25% şi mai mult decât tratamentul insuficienţei cardiace. Hipertensiunea arterială uşoară până la moderată este, de asemenea, critică. O meta-analiză a studiilor de tratament a hipertensiunii arteriale pe 37.000 de persoane cu hipertensiune arterială uşoară până la moderată a arătat că o scădere a tensiunii arteriale diastolice de 5 până la 6 mm Hg a redus incidenţa infarctului miocardic cu 14% şi a BCV total cu 42%.

Femei

4

18-39 40-59 >60

Vârsta (a)

3| Alb non-hispanic

3 Negru non-hispanic

| mexican american

Figura 9-5 Prevalența hipertensiunii arteriale în funcţie de vârstă şi rasă/etnie la bărbaţi şi femei, din studiul NHANES. Barele de eroare indică intervale de încredere de 95%. Datele sunt ponderate la populația SUA. (Din Hajjar I, Kotchen TA: Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA 2003;290:199-206.)

A: Tensiunea arterială sistolică

Vârsta de risc:

Figura 9-6 Rata mortalităţii prin boala coronariană (CHD) în fiecare deceniu de vârstă faţă de tensiunea arterială obişnuită la începutul deceniului respectiv. Mortalitatea prin CHD creşte odată cu tensiunea arterială şi cu vârsta. (Din Prospective Studies Collaborative, Lancet 2002;360:1903.)

prevenire secundară. De exemplu, pentru persoanele cu hipertensiune arterială în stadiul 1 (tensiune arterială sistolica 140 până la 159 mm Hg, tensiune arterială diastolică 90 până la 99 mm Hg) şi un factor de risc CV suplimentar, reducerea TAS cu 12 mm Hg pe o perioadă de 10 ani poate preveni 1 deces la fiecare 11 pacienţi trataţi77. reducerea tensiunii arteriale peste obiectivele recomandate este benefică la pacienţii cu risc crescut.78-80

Recomandări pentru tratamentul hipertensiunii arteriale

JNC VII oferă linii directoare pentru terapia antihipertensivă pentru adulţii cu vârsta peste 18 ani, pe baza nivelurilor tensiunii arteriale măsurate ca medie a două sau mai multe valori ale tensiunii arteriale la două sau mai multe vizite la cabinet. al ghidurilor Hypertension-Societatea Europeană de Cardiologie, JNC VII nu stratifică persoanele hipertensive şi managementul antihipertensiv în funcţie de factorii de risc cardiovascular (Tabelul 9-5). Ghidurile europene delimitează trei stadii de hipertensiune arterială plus tensiunea arterială optimă, normală şi normală ridicată, în plus faţă de clasificarea indivizilor ca risc scăzut, moderat, ridicat şi foarte mare în funcţie de riscul lor de 10 ani de boli cardiovasculare.81 Ghidurile europene au recomandări de tratament mai puţin agresive decât JNC VII. Figura 9-7 prezintă algoritmul de tratament pentru hipertensiune arterială bazat pe JNC VII.

Tratamentul nonfarmacologic al hipertensiunii arteriale

Modificarea nonfarmacologică a stilului de viaţă este recomandată tuturor pacienţilor cu prehipertensiune arterială (120 până la 139/80 până la 89 mm Hg). Strategiile nonfarmacologice includ pierderea în greutate, modificările dietetice şi restricţia de sare, exerciţiile fizice şi evitarea consumului de alcool. Pierderea în greutate este eficientă pentru reducerea tensiunii arteriale atât la persoanele obeze, cât şi la cele neobeze.82,83 JNC VII recomandă un consum zilnic de clorură de sodiu de 6 grame pe zi sau mai puţin la persoanele normotensive şi un consum de sodiu de 2,4 grame pe zi sau mai puţin la persoanele hipertensive. În plus, 30 de minute de exerciţii de intensitate moderată de trei ori pe săptămână vor reduce tensiunea arterială sistolică cu 5 până la 9 mm Hg atât la indivizii normotensivi, cât şi la cei hipertensivi.84 În cele din urmă, s-a demonstrat că atât consumul de alcool acut, cât şi cel cronic creşte tensiunea arterială.85

Date din studii pentru tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale

Tratamentul farmacologic este recomandat persoanelor cu TA mai mare sau egală cu 140/90 mm Hg, cu excepţia persoanelor cu diabet sau boală renală cronică, în care tratamentul trebuie instituit pentru TA mai mare sau egală cu 130/80 mm Hg. Deşi este rentabil să se trateze pacienţii cu risc scăzut cu hipertensiune arterială uşoară (140 până la 150/90 până la 99 mm Hg), JNC VII nu sprijină tratamentul tensiunii arteriale mai scăzute din cauza dovezilor insuficiente din studiile clinice pentru a susţine un astfel de tratament. indivizi;

Stil de viaţă

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; TA, tensiunea arterială; CCB, blocant al canalelor de calciu. *Tratament determinat de cea mai înaltă categorie de TA.

^Trataţi pacienţii cu boală renală cronică sau diabet până la obiectivul TA mai mic de 130/80 mm Hg.

^ Terapia combinată iniţială trebuie utilizată cu prudenţă la cei cu risc de hipotensiune arterială ortostatică.

De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7, JAMA 2003; 289:2560-71

Diastolic

TA, mm Hg* Modificare

Fără indicaţie convingătoare Cu indicaţie convingătoare

TA sistolică

Clasificare BP, mm Hg*

Tabelul 9-5 Clasificarea şi gestionarea tensiunii arteriale la persoanele cu vârsta peste 18 ani Gestionarea*

Terapia medicamentoasă iniţială

femeile au un risc cu 30% mai mare, iar bărbaţii au un risc de mortalitate cu 36% mai mare în 9 ani.86

Studiile clinice au arătat că scăderea tensiunii arteriale cu mai multe clase de medicamente (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei [ECA], blocante ale receptorilor angiotensinei, blocante J, blocante ale canalelor de calciu, diuretice de tip tiazidic) reduc toate complicaţiile hipertensiunii arteriale.75,80,87-89.

Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale

Tabelul 9-6 prezintă diferite afecţiuni cu risc ridicat asociate cu hipertensiunea arterială şi terapiile medicamentoase recomandate. ALLHAT şi JNC VII recomandă diureticele de tip

tiazidic ca terapie de primă linie pentru reducerea tensiunii arteriale, având în vedere experienţa clinică îndelungată, datele din studiile clinice şi rentabilitatea acestui regim.87 Când sunt utilizate în combinaţie cu alte antihipertensive, diureticele sporesc, de asemenea, eficacitatea altor agenţi antihipertensivi. Selectarea medicamentelor antihipertensive alternative sau suplimentare ar trebui determinată de condiţiile comorbide convingătoare şi de severitatea hipertensiunii arteriale. Dacă tensiunea arterială iniţială este mai mare de 20/10 mm Hg peste obiectiv, JNC VII recomandă iniţierea a doi agenţi. În studiul ALLHAT, mai puţin de 30% dintre participanţi au atins obiectivul tensiunii arteriale mai mici de 140/90 mm Hg în monoterapie.87 La iniţierea mai multor agenţi de scădere a tensiunii arteriale la pacienţii cu hipotensiune ortostatică, diabet, disfuncţie autonomă şi vârstă înaintată, se sugerează un program îmbunătăţit de monitorizare a pacientului pentru a detecta precoce reacţiile adverse. J-blocantele sunt recomandate ca terapie de primă linie în CHD. Pacienţii hipertensivi cu angină pectorală stabilă pot fi trataţi cu blocante J sau blocante ale canalelor de calciu.62 În contextul unui sindrom coronarian acut, sunt recomandate atât blocantele J, cât şi inhibitorii ECA.90 La persoanele hipertensive post-IM, blocantele J, inhibitorii ECA şi antagoniştii aldosteronului sunt recomandate şi precedă la pacienţii hipertensiunii arteriale 62% dezvoltarea hipertensiunii arteriale. creşte riscul de insuficienţă cardiacă de două ori la bărbaţi şi de trei ori la femei. Pacienţii cu disfuncţie asimptomatică a VS trebuie trataţi cu un inhibitor ECA şi terapie cu blocant J.91-93 Pacienţii cu disfuncţie simptomatică a VS trebuie trataţi şi cu blocanţi ai receptorilor de angiotensină, antagonişti aldosteronului şi diuretice de ansă.94

Diabeticii cu hipertensiune arterială au o speranţă de viaţă redusă faţă de cei nediabetici cu hipertensiune arterială. În studiul UKPDS, diabeticii a căror tensiune arterială a fost controlată în mod strâns au avut riscuri scăzute de deces, complicaţii diabetice, accident vascular cerebral şi boli microvasculare în comparaţie cu omologii lor care au avut un control mai puţin strict al TA. acei diabetici cu tensiune arterială mai puţin controlată (DBP medie 85 mm Hg).96 Atât UKPDS, cât şi HOT implică faptul că obiectivele tensiunii arteriale ar trebui să fie mai mici la diabetici şi că diferenţele mici de tensiune arterială echivalează cu diferenţe mari în rezultatele clinice. Prin urmare, JNC VII recomandă ca obiectivul TA la diabetici să fie mai mic de 130/80 mm Hg. Majoritatea pacienţilor au nevoie de doi agenţi pentru a atinge acest obiectiv.

Y

Nu la obiectivul BP

(<140/90 mm Hg sau <130/80 mm Hg pentru
cei cu diabet sau boală cronică de rinichi)

Y

Alegerea inițială a medicamentelor

Figura 9-7 Algoritm pentru tratamentul hipertensiunii arteriale: ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; TA, tensiunea arterială; CCB, blocant al canalelor de calciu. (De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab.: Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA 2003;289:2560-71.)

Hipertensiune arterială fără
indicaţii convingătoare
I

Hipertensiune arterială cu
indicaţii convingătoare

Etapa 1 Hipertensiune arterială

(TA sistolica 140-159 mm Hg
sau

TA diastolică 90-99 mm Hg)

de tip tiazidic
pentru majoritatea

Se poate lua în considerare inhibitorul ECA
, ARB,
p-blocant, CCB
sau combinaţie

Etapa 2 Hipertensiune arterială
(TA sistolică >160 mm Hg
sau

TA diastolică >100 mm Hg)

Combinaţie de două medicamente pentru
majoritatea (de obicei
diuretic de tip tiazidic şi
inhibitor ECA sau ARB sau
p-blocant sau CCB)

Nu la obiectivul BP

eu

Optimizaţi dozele sau adăugaţi medicamente suplimentare
până la atingerea obiectivului BP. Luaţi în considerare
consultarea unui specialist în hipertensiune arterială

Pacienţii cu boală cronică de rinichi reprezintă un alt grup de pacienţi la care se justifică un control strict al tensiunii arteriale. Boala renală cronică este definită ca o RFG estimată mai mică sau egală cu 60 ml/min per 1,73 m2 sau o creatinină > 1,5 mg/dL la bărbaţi sau > 1,3 mg/dL la femei. O meta-analiză a studiilor controlate randomizate ale pacienţilor cu boală renală nediabetică a constatat că cel mai mic risc de progresie a bolii renale şi a CHD a fost la TAS între 110 şi 129 mm Hg.96 La pacienţii cu boală renală cronică, obiectivul TA ar trebui să fie mai mic de 130/80 mm Hg. S-a demonstrat că inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor de angiotensină întârzie progresia bolii renale nondiabetice.97

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) este un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare şi conferă un risc de două ori mai mare de deces cardiovascular la bărbaţi şi femei.98 HVS este asociată cu hipertensiune arterială, obezitate, exces de sare alimentară şi antecedente familiale de HVS.99 Regresia HVS este asociată cu controlul agresiv al tensiunii arteriale datorită modificării stilului de viaţă şi a tuturor claselor de medicamente antihipertensive, vasodilatice directe10. Regresia LVH este, de asemenea, asociată cu reducerea riscului cardiovascular.102,103

În ciuda disponibilităţii terapiilor antihipertensive eficiente şi a relaţiei clare gradate dintre hipertensiune arterială şi riscul cardiovascular, doar 30% dintre persoanele hipertensive

sunt conştienţi de diagnosticul lor şi mai puţin de jumătate dintre aceşti indivizi primesc tratament adecvat.104 Conform JNC VI, ratele de control al tensiunii arteriale sunt cele mai scăzute în rândul mexican-americani şi nativii americani şi au o prevalenţă mai mare a hipertensiunii arteriale decât alţi negri americani.105 rasă/grupuri etnice — o constatare care poate fi legată de influenţe biologice, precum şi socio-mediu. Studiile au arătat o scădere îmbunătăţită a tensiunii arteriale cu blocante ale canalelor de calciu şi diuretice, spre deosebire de [l-blocante şi inhibitori ECA în populaţia de culoare.87 Deşi două treimi din populaţia vârstească are hipertensiune arterială, controlul tensiunii arteriale în rândul vârstnicilor este cel mai scăzut dintre hipertensivi datorită subdiagnosticului, prezenţei comorbidităţilor şi efectelor secundare adverse ale medicamentelor.

FUMAT

Potrivit CDC National Health Interview Survey, prevalenta fumatului in randul adultilor din SUA este de 21,6%.106 Ratele fumatului cresc progresiv odata cu scaderea statutului socioeconomic. Studiul ARIC a demonstrat că tutunul

Tabelul 9-6 Studiile clinice şi baza ghidurilor pentru indicaţii convingătoare pentru clasele individuale de medicamente

Condiţii cu risc ridicat

Medicamente recomandate

AASK, Studiul afro-american al bolilor de rinichi şi hipertensiunii arteriale; ACC/AHA, Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association; ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; AIRE, Infarctul Acut Ramipril Eficacitate, ALLHAT, Tratament antihipertensiv şi pentru scăderea lipidelor pentru prevenirea atacului de cord; ANBP2, Al doilea studiu naţional australian al tensiunii arteriale; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; BHAT, P-Blocker Infarct Trial; CCB, blocant al canalelor de calciu; CIBIS, Studiul asupra insuficienţei cardiace cu bisoprolol; CONVINCE, Verapamil cu debut controlat Investigarea punctelor finale cardiovasculare; COPERNICUS, Carvedilol studiu prospectiv randomizat cumulativ de supravieţuire; EPHESUS, Studiu de eficacitate şi supravieţuire a insuficienţei cardiace post-infarct miocardic acut cu epleronon; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; IDNT, Studiu privind nefropatia diabetică cu irbesartan; LIFE, Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study; MERIT-HF, Metroprolol CR/XL, Studiu de intervenţie randomizat în insuficienţa cardiacă congestivă; NKF-ADA, National Kidney Foundation-American Diabetes Association; PROGRESS, Studiu privind protecţia cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent; RAlEs, Aldactone Randomized Evaluation Study; REIN, Studiul privind eficacitatea Ramiprilului în Nefropatie; RENAAL, Reducerea obiectivelor în diabetul zaharat non-insulino-dependent cu antagonistul angiotensinei II, studiul Losartan; SAVE, Studiu de supravieţuire şi mărire

ventriculară; SOLVD, Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi; TRACE, Trandolapril Cardiac Evaluation Study; UKPDS, Marea Britanie Studiu prospectiv asupra diabetului; Studiu privind insuficienţa cardiacă cu valsartan.

*Indicaţiile convingătoare pentru medicamentele antihipertensive se bazează pe beneficiile rezultate din studiile de rezultat sau ghidurile clinice existente; indicaţia convingătoare este gestionată în paralel cu tensiunea arterială.

^ Condiţii pentru care studiile clinice demonstrează beneficiul unor clase specifice de medicamente antihipertensive.

De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: Raportul JNC 7 JAMA 2003; 289:2560-2571.

a determinat o creştere cu 50% a progresiei aterosclerozei pe baza măsurătorilor grosimii carotidei intimal-mediale.107 Studiile epidemiologice au raportat un risc crescut de CHD cu 20% până la 30% în rândul fumătorilor. Mai mult, studiile angiografice confirmă faptul că consumul de tutun este asociat cu o progresie mai rapidă a leziunilor aterosclerotice şi cu dezvoltarea de noi leziuni.108 Pentru persoanele care fumează un pachet de ţigări pe zi, RR de IM este de şase ori mai mare pentru bărbaţi şi de trei ori mai mare pentru femei, comparativ cu nefumătorii109. a unui prim infarct miocardic.57 În plus, expunerea pasivă la ţigară conferă un risc cu 20% crescut de CHD şi deces nefumătorilor, astfel încât se estimează că 40.000 de decese anuale de CHD în Statele Unite sunt cauzate de fumatul pasiv.110.111 Există o relaţie doză-răspuns între expunerea pasivă la ţigară CHD112.

În rândul persoanelor fără CHD, renunţarea la fumat reduce rata evenimentelor CHD cu 7% până la 47%.113,114 RR de CHD la fumători este redusă în decurs de 1 an de la renunţare. După 5 ani de renunţare la fumat, riscul CHD al foştilor fumători se apropie de cel al nefumătorilor.115 Totuşi, riscul de cancer pulmonar, pancreatic şi stomac, precum şi pentru boala pulmonară obstructivă cronică, persistă timp de peste 10 ani. Persoanele care continuă să fumeze în prezenţa unei CHD cunoscute au un risc crescut de infarct recurent şi deces.116 Odată cu încetarea consumului de tutun, riscul de infarct miocardic recurent este redus cu 50%. Pacienţii post-CABG care continuă să fumeze au un risc crescut cu 75% şi, respectiv, de 41% de deces CHD şi, respectiv, nevoie de revascularizare, în comparaţie cu cei care au renunţat.117 În mod similar, pacienţii post-angioplastie care continuă să fumeze au un risc cu 49% şi, respectiv, 44% mai mare de mortalitate CHD şi, respectiv, mortalitate totală, în comparaţie cu pacienţii post-angioplastie care au fumat.118

Intervenţii pentru renunţarea la fumat

Reducerea consumului de ţigări necesită o îmbunătăţire a conştientizării efectelor cardiovasculare adverse asociate cu utilizarea acesteia în rândul fumătorilor; 60% dintre fumătorii care consumă două pachete pe zi nu ştiau că consumul de ţigări le creşte riscul de CHD.119 Medicii trebuie, de asemenea, să îmbunătăţească comunicarea cu pacienţii cu privire la renunţarea la fumat.120,121 Figura 9-8 prezintă o strategie de renunţare la fumat pentru medici. Tabelul 9-7 ilustrează medicamentele utilizate pentru renunţarea la fumat.

DIETA ATEROGENĂ

Dieta săracă şi stilul de viaţă sedentar sunt principalele cauze de deces prevenite, pe locul doi după consumul de tutun.122 Dietele bogate în colesterol şi bogate în grăsimi animale sunt legate de dezvoltarea bolii coronariene, în timp ce dietele bogate în legume, cereale şi peşte sunt asociate cu prevenirea bolii coronariene şi a accidentelor vasculare cerebrale.123,124. mortalitatea.124 Sa presupus că efectul nociv al dietei occidentale este mediat de grăsimile saturate, colesterolul şi efectul sodiului alimentar asupra profilului lipidic, IMC, tensiunea arterială şi rezistenţa la insulină. Cu toate acestea, dovezile tot mai mari sugerează că dieta afectează riscul CHD dincolo de efectul său asupra factorilor tradiţionali de risc cardiovascular.125

Grăsimi alimentare

Înlocuirea alimentară a grăsimilor mono- şi polinesaturate cu grăsimile saturate îmbunătăţeşte profilurile lipidice şi reduce riscul de coronare coronariană.126-128 Acizii graşi trans, cum ar fi cei găsiţi în margarina, shorteningul vegetal şi alimentele prăjite cu grăsimi, cresc

Nivelurile de LDL, colesterol total, trigliceride şi Lp(a), scade sensibilitatea la insulină, contribuie la disfuncţia endotelială şi creşte agregarea trombocitelor.129 Înlocuirea alimentară a acizilor graşi cis cu acizii graşi trans reduce LDL şi creşte HDL.130 În mod similar, grăsimile polinesaturate, cum ar fi cele din uleiul de şofrăn, uleiul de floarea soarelui, uleiul de porumb şi acizii graşi omega-3 scad colesterolul total, colesterolul LDL, inflamaţia şi agregarea trombocitelor şi îmbunătăţesc sensibilitatea la insulină atunci când sunt înlocuite cu grăsimile saturate, toate clasele de acizi graşi 132. acizi graşi mononesaturaţi, polinesaturaţi) cresc nivelul HDL.

Studiile de prevenire primară au arătat că dietele sărace în grăsimi saturate şi colesterol reduc riscul de CHD. Studiile clinice timpurii au demonstrat că pacienţii internaţi pe termen

lung cu diete sărace în grăsimi saturate şi colesterol au avut o reducere de 35% până la 50% a obiectivelor CHD. În special, studiile de prevenire secundară care au studiat dietele sărace în grăsimi totale nu au reuşit să arate beneficii semnificative în rezultatele CHD. Astfel, se pare că tipul de grăsime, mai degrabă decât grăsimea totală, este puternic asociat cu prevenirea evenimentelor recurente ale CHD. Studiile angiografice observaţionale susţin şi utilizarea dietelor sărace în grăsimi.136-139

Acizi graşi Omega-3

Dovezile din mai multe studii arată o relaţie pozitivă între aportul de acizi graşi omega-3 şi reducerea riscului de BCV.140,141 Consumul de peşte şi ulei de peşte scade colesterolul total şi colesterolul LDL, creşte dimensiunea particulelor LDL, îmbunătăţeşte funcţia endotelială şi scade inflamaţia şi agregarea trombocitară.142. acizii au demonstrat o relaţie inversă între aportul de acizi graşi omega-3 şi CHD fatale, un beneficiu care a fost cel mai evident printre cei cu risc mai mare de CHD.140 Studiile de prevenire secundară a CHD cu acizi graşi omega-3 demonstrează, de asemenea, un efect protector al acizilor graşi omega-3. riscul de moarte subită.145

Carbohidraţi

Recomandările dietetice tradiţionale sugerează un aport ridicat de carbohidraţi complecşi şi evitarea zaharurilor simple. Zaharurile simple au un indice glicemic ridicat, sunt digerate mai rapid şi produc răspunsuri glicemice şi insulinemice mai mari. Un studiu observaţional de 10 ani pe 75.521 de femei a descris o asociere pozitivă între încărcarea glicemică şi CHD, care a fost cea mai puternică în rândul femeilor obeze.146

Tendinţele dietetice au accentuat mai degrabă reducerea aportului de carbohidraţi decât conţinutul de grăsimi din dietă. Dieta Atkins (dieta bogată în proteine, bogată în grăsimi, săracă în carbohidraţi) în comparaţie cu dieta săracă în grăsimi AHA/NCEP a arătat o pierdere echivalentă în greutate la 1 an, o scădere a nivelului de trigliceride şi o creştere a colesterolului HDL fără modificarea colesterolului LDL sau a nivelului de colesterol total. Busters) pierderea în greutate a fost legată de durata aderării la dietă şi nu de aportul de carbohidraţi. Nu a existat niciun efect advers semnificativ asupra tensiunii arteriale, lipidelor, glucozei sau nivelurilor de insulină; iar rezultatele CHD nu au fost evaluate.148

Dieta echilibrată şi intervenţii în stilul de viaţă

O abordare alimentară echilibrată, mai degrabă decât o intervenţie concentrată asupra colesterolului şi grăsimilor din dietă, a fost studiată în prevenirea secundară a CHD. Combinaţia dintre dietă şi schimbarea stilului de viaţă are ca rezultat o reducere mai puternică a obiectivelor CHD decât oricare dintre intervenţii în monoterapie. O dietă bogată în fibre, acizi graşi omega-3 şi folaţi, săracă în acizi graşi trans şi încărcătură glicemică şi cu un raport ridicat de grăsimi polinesaturate şi grăsimi saturate, cuplată cu modificări moderate ale stilului de viaţă, inclusiv renunţarea la fumat, consumul scăzut de alcool moderat şi exerciţiile zilnice, au redus riscul de cardiopatie coronară cu 82% în rândul femeilor participante la studii similare19. Riscul CHD care rezultă din dietă şi intervenţii

legate de stilul de viaţă a fost demonstrat în studiul Oslo Heart Study şi Lifestyle Heart Study.114 Cu toate acestea, majoritatea studiilor de prevenire primară sunt limitate de respectarea slabă şi sunt insuficient de puternice pentru a arăta o reducere a CHD. calorii derivate din grăsimi. Pentru pacienţii cu CHD sau dislipidemie cunoscută, mai puţin de 7% din calorii ar trebui să provină din grăsimi saturate, iar aportul de colesterol alimentar trebuie să fie mai mic de 200 mg pe zi. Este de preferat o dietă bogată în grăsimi mononesaturate şi acizi graşi omega-3.

ACTIVITATEA FIZICĂ

Studiile demonstrează în mod covârşitor că atât la pacienţii cu risc ridicat, cât şi la persoanele sănătoase, exerciţiile fizice scade riscul de coronare coronariană. În cohorta Women's Health Initiative, femeile care au făcut mişcare viguroasă sau au mers vioi timp de cel puţin 2,5 ore pe săptămână au avut o reducere cu 30% a riscului de evenimente cardiovasculare.152

Aceste constatări au fost coroborate de Nurses Health Study, studiul de cohortă Harvard Alumni la bărbaţi şi Honolulu Heart Study la vârstnici.153,154 Mai mult, studiile pe scară largă indică faptul că exerciţiile fizice intense nu sunt o cerinţă pentru a observa reducerea riscului de CHD. Reabilitarea cardiacă şi exerciţiile fizice sunt, de asemenea, eficiente în prevenirea secundară a CHD.155 Datele cumulate de la 4000 de pacienţi post infarct miocardic arată că reabilitarea cardiacă reduce evenimentele cardiovasculare şi mortalitatea totală cu 20% până la 25%.156,157 În plus, datele angiografice au demonstrat că exerciţiul încetineşte progresia CAD.158 exerciţii de intensitate moderată în majoritatea, dacă nu în toate zilele săptămânii, la fel ca CDC şi Colegiul American de Medicină Sportivă.159,160.

OBEZITATEA

Excesul de greutate este definit ca un indice de masă corporală (IMC) de 25,0 până la 29,9, iar obezitatea ca un IMC mai mare sau egal cu 30,0 kg/m2. Având în vedere creşterea prevalenţei obezităţii la nivel mondial, atât chirurgul general al SUA, cât şi OMS au identificat obezitatea drept o problemă majoră de sănătate.161 Studii epidemiologice

demonstrează o asociere pozitivă între supraponderalitate/obezitate şi mortalitatea de orice cauză (Fig. 9-9).

Consecinţele adverse ale obezităţii sunt mediate de alţi factori de risc cardiac, cum ar fi hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară stângă, rezistenţa la insulină, diabetul zaharat, dislipidemia, inflamaţia şi starea de hipercoagulabilitate.120 Deşi American Heart Association identifică obezitatea ca un factor de risc cardiac, nu este clar dacă obezitatea este un factor independent de analiză cardiacă, de risc multivariabil şi care ţine cont de hipertensiunea cardiacă, factor de risc multivariat, care are în vedere diabetul. dislipidemie.120 Începând cu anii 1960, a existat o scădere mai mare a prevalenţei factorilor de risc CHD, cum ar fi dislipidemia, hipertensiunea şi consumul de tutun în rândul populaţiilor supraponderale şi obeze, în comparaţie cu populaţia slabă.153 Deoarece

tendinţa SUA pentru diabet urmează tendinţa de creştere a obezităţii, menţionaţi mai sus pot fi o scădere a factorilor de risc ameliorați de CHD. obezitatea măsurată prin circumferinţa taliei conferă un risc cardiovascular mai mare decât alte forme de distribuţie a grăsimilor.62 Efectele metabolice ale grăsimii abdominale contribuie probabil la observaţia că obezitatea este un predictor mai puternic al riscului de CHD decât inactivitatea fizică, în ciuda unei asocieri comune între obezitate şi inactivitatea fizică.163.

Deşi pierderea în greutate îmbunătăţeşte dislipidemia, sensibilitatea la insulină, hemoglobina A1c, biomarkerii inflamatori şi hipertensiunea arterială, nu se ştie dacă pierderea în greutate reduce evenimentele cardiovasculare. Figura 9-10 prezintă algoritmii de evaluare şi tratament pentru persoanele supraponderale.

SINDROMUL METABOLIC

Sindromul metabolic este o tulburare a rezistenţei la insulină exacerbată de obezitate, stil de viaţă sedentar şi predispoziţie genetică. Grupul de tratament pentru adulţi III (ATP III) a definit sindromul metabolic ca prezenţa a trei sau mai multe dintre următoarele:

Circumferinţa taliei mai mare de 40 inchi (102 cm) la bărbaţi şi 36 inci (88 cm) la femei, nivel seric de HDL colesterol <40 mg/dL (1,04 mmol/L) la bărbaţi şi 50 mg/dL (1,29 mmol/L) la femei, nivel de trigliceride serice de 150 mg/dL sau mai mult (BP/dL) 130/85 mm Hg sau mai mult, nivelul glucozei serice de 110 mg/dL (6,1 mmol/L) sau mai mult.24 Utilizând liniile directoare ATP III pentru sindromul metabolic, 25% sau 47 de milioane dintre adulţii din SUA au sindromul metabolic.166 Deşi sindromul metabolic include, de asemenea, definiţia hemostatică şi creşterea TP III, definiţia hemostatică şi creşterea rapidă a TP III nu include insulină, proteină C reactivă, fibrinogen, PAI-1 sau LDL cu densitate mică.167 OMS defineşte sindromul metabolic ca prezenţa diabetului zaharat, a intoleranţei la glucoză afectată, a glicemiei afectate a jeun sau a rezistenţei la insulină plus două dintre următoarele:

Tensiune arterială >160/90, trigliceride serice >150 mg/dL (1,695 mmol/L) şi/sau colesterol HDL seric mai mic de 35 mg/dL (0,9 mmol/L) la bărbaţi sau mai puţin de 39 mg/dL (1,0 mmol/L) la femei, obezitate centrală cu un raport de talie <-0,090 la bărbaţi femei, sau IMC mai mic de 30 kg/m2, microalbuminurie cu o viteză de excreţie urinară a albuminei mai mare sau egală cu 20 mcg/min sau un raport albumincreatinină mai mare sau egal cu 20 mg/g.168

Deşi definiţia sindromului metabolic include factori de risc stabiliţi pentru CHD, sindromul metabolic este considerat un factor de risc cardiac independent atât pentru CHD, cât şi pentru diabet, dincolo de riscul(e) atribuit de obezitate, hipertensiune arterială şi dislipidemie. în absenţa diabetului zaharat este asociat cu un hazard ratio de 2,02 (IC 95% 1,42 la 2,89) pentru mortalitatea CHD şi HR 1,40 (IC 95% 1,19 la 1,66) pentru mortalitatea de toate cauzele (Fig. 9-11).172

Modificarea intensivă a stilului de viaţă care implică scăderea în greutate şi exerciţii fizice este piatra de temelie a prevenirii bolii coronariene la persoanele cu sindrom metabolic.

Având în vedere că complicaţiile vasculare diabetice pot fi reduse cu 50% prin tratamentul intensiv al dislipidemiei, hipertensiunii arteriale şi glucozei din sânge şi că există un risc crescut de deces prin CHD în rândul persoanelor cu sindrom metabolic, există o justificare pentru tratamentul intensiv al factorilor de risc cardiac la acele persoane.

1

Q Întâlnire cu pacientul T

Da

4

Nu

Hx IMC >25?

Nu

13

Scurtă întărire/educare privind gestionarea greutăţii

8

Da

Da

Da

Nu

Sfatuiţi să vă menţineţi greutatea/abordaţi alţi factori de risc

Are pacient

vreau sa pierd

greutate?

Progres

IMC >30 sau {IMC

25 până la 29,9 - talie

circumferinta >88 cm

(F), >102 (M) şi

>2 factori de risc}

Nu

Clinicianul şi pacientul elaborează obiective şi strategie de tratament pentru pierderea în greutate şi controlul factorilor de risc

fiind realizat/scop

realizat?

Examinare

16

11

10

Tratament

Verificarea periodică a greutăţii

Consiliere de întreţinere

Terapie dietetică

Terapie comportamentală

Activitatea fizică

Evaluează motivele
eşecului de a
pierde în greutate

Figura 9-10 Algoritm de evaluare şi tratament pentru pacienţii supraponderali. IMC, indicele de masă corporală; Hx, istorie. (Din Ghidurile clinice privind identificarea, evaluarea şi tratamentul supraponderalului şi obezităţii la adulţi. Bethesda, Md, Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui, 1998.)

cu acest diagnostic.173 Pentru indivizii cu risc ridicat, terapia farmacologică poate fi direcţionată către factorii de risc metabolici — de exemplu, metforminul şi tiazolidindionele îmbunătăţesc rezistenţa la insulină şi astfel pot juca un rol în prevenirea CHD. Tiazolidinedionele pot exercita, de asemenea, efecte antiinflamatorii pe lângă efectul lor de scădere a glicemiei.174,175 Studiile în curs evaluează eficacitatea tiazolidindionelor pentru CHD la pacienţii cu toleranţă redusă la glucoză, precum şi diabet zaharat. Inhibitorii ECA pot fi, de asemenea, benefici în sindromul metabolic atât pentru reducerea tensiunii arteriale, cât şi pentru ameliorarea rezistenţei la insulină.176 În sindromul metabolic, ghidurile NCEP ar trebui utilizate pentru recomandări privind managementul dislipidemiilor. Aspirina în doză mică trebuie luată în considerare individual la pacienţii cu sindrom metabolic pentru prevenirea primară a CHD.

DIABET

Diabetul zaharat este extrem de comun în Statele Unite şi se aşteaptă ca prevalenţa să crească.177 Prevalenţa diabetului zaharat este cea mai mare în rândul afro-americanilor şi nativilor americani şi creşte odată cu vârsta. Diabetul este asociat cu un risc crescut de două până la patru ori de CHD şi accident vascular cerebral, independent de alţi factori de risc cardiac.9,178-180 American Heart Association şi NCEP/ATP III atribuie un risc echivalent pentru

Figura 9-11 CHD, BCV şi mortalitate totală ajustate în funcţie de vârstă şi sex la adulţii din SUA cu sindrom metabolic (MetS) cu şi fără diabet zaharat (DM) în studiul NHANES II pe 6244 de adulţi urmăriţi timp de 13,3 ani. (De la Malik S, Wong ND, Franklin SS şi colab.: Impactul sindromului metabolic asupra mortalităţii prin boli coronariene, boli cardiovasculare şi toate cauzele la adulţii din Statele Unite. Circulation 2004;110:1245-50.)

Evenimente CHD la diabetici fără antecedente de CHD şi la pacienţii nediabetici cu CHD.24,120,181

Asocierea dintre intoleranţa la glucoză/rezistenţa la insulină şi riscul cardiovascular nu se limitează la diabetici.182 Există, de asemenea, o creştere gradată a riscului cardiovascular sub pragul de diagnostic pentru diabetul evident. Diabetul promovează CHD prin dislipidemie, trombogenitate, disfuncţie endotelială, inflamaţie şi hiperinsulinemie. Douăzeci şi cinci la sută dintre diabeticii de tip II au dislipidemie, iar 80% dintre diabeticii de tip II au hipertensiune arterială.183,184

Deşi controlul strict al glicemiei previne complicaţiile microvasculare ale diabetului zaharat, impactul controlului strict glicemic asupra complicaţiilor macrovasculare rămâne neclar. controlul glicemic şi scăderea evenimentelor cardiovasculare pe parcursul a 17 ani de urmărire.186,187 Cu toate acestea, în Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit, unde diabeticii au fost randomizaţi la control glicemic intensiv faţă de convenţional, nu a existat nicio diferenţă semnificativă între cele două grupuri în infarct miocardic şi accident vascular cerebral cu fiecare punct de reducere a A1c. Cu toate acestea, observaţia a fost că obiectivul A1c la braţul intensiv a fost peste cel recomandat de ghidurile actuale.188

Reducerea riscului cardiovascular în diabet

Beneficiul reducerii factorului de risc cardiac este bine documentat în diabetul zaharat. Renunţarea la fumat, scăderea în greutate, controlul agresiv al tensiunii arteriale şi al lipidelor serice, precum şi utilizarea aspirinei în doză mică, conferă un beneficiu de mortalitate la diabetici.189 Controlul strict al tensiunii arteriale ar putea oferi o reducere mai mare a riscului cardiovascular al populaţiei decât controlul intensiv glicemic (Tabelul 9-8); eficacitatea a fost demonstrată pentru blocanţii canalelor de calciu, blocanţii Ş, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţii receptorilor de angiotensină.190

Beneficiul cardiovascular al scăderii lipidelor la diabetici a fost cel mai bine studiat folosind inhibitori de HMG-CoA reductază. În Studiul de protecţie a inimii (HPS), 6000 de pacienţi au fost randomizaţi pentru simvastatină sau placebo; scăderea lipidelor la pacienţii cu CHD existentă a dus la o reducere cu 27% a riscului de evenimente cardiovasculare majore. atorvastatina a fost asociată cu o reducere a riscului relativ de 36% până la 37% în sindromul coronarian acut şi evenimentele cardiovasculare majore.28 De asemenea, s-a dovedit că fibraţii reduc mortalitatea prin cardiopatie coronariană în prevenţia secundară.50

Piatra de temelie a prevenirii CHD la diabetici este modificarea stilului de viaţă prin pierderea în greutate. Deşi rămâne o lipsă de dovezi prospective consecvente în sprijinul controlului glicemic strict în prevenirea bolilor macrovasculare, pacienţii ar trebui să încerce să-şi normalizeze A1c pentru a preveni complicaţiile microvasculare. Potrivit AHA, NCEP şi Asociaţia Americană de Diabet, LDL ar trebui redusă agresiv la mai puţin de 100 mg/dL pentru prevenirea primară a CHD la pacienţii diabetici.62.120 În mod similar, AHA recomandă controlul agresiv al tensiunii arteriale la mai puţin de 130/80 mm Hg.120

Conform AHA/ACC, testarea pe bandă de alergare la pacienţii diabetici asimptomatici este o recomandare de clasa 2b.191 Declaraţia de consens al Asociaţiei Americane de Diabet/ACC privind diabetul şi bolile cardiovasculare din 1998 a recomandat testarea cardiacă neinvazivă a persoanelor asimptomatice care au diabet periferic, boală arterială sau doi factori de risc cardiovascular, ECG sau alţi factori de risc vascular cerebral92.

UTILIZAREA ALCOOLULUI

Consumul de alcool (o băutură pe zi pentru femei şi două pahare pe zi pentru bărbaţi) este asociat cu scăderea evenimentelor CHD şi accident vascular cerebral într-o relaţie care are formă de U sau J în natură cu creşterea consumului de alcool.193-195 O meta-analiză a riscului de accident vascular cerebral şi creşterea consumului de alcool a demonstrat că a existat o scădere cu 28% a participanţilor care au consumat stroke ischemic193-195. alcool.196 Cu toate acestea, mecanismul prin care alcoolul atenuează riscul de CHD rămâne incert, dar este probabil legat de efectul său asupra HDL-C.

şi alte niveluri de lipoproteine,197, precum şi efectul acestuia asupra inflamaţiei.198,199 Datele sugerează că 50% din efectul protector al alcoolului este mediat printr-o creştere a concentraţiilor de HDL-C.200 Dovezile emergente indică, de asemenea, că consumatorii moderati de alcool au, de asemenea, niveluri mai scăzute de CRP, receptori ai factorului de necroză tumorală şi, de asemenea, un complex de interleukine,281-199. relaţia cu parametrii hemostatici; aportul uşor până la moderat de alcool este asociat cu niveluri scăzute de fibrinogen, factor von Willebrand şi factor VII, precum şi niveluri mai scăzute de fibrinoliză în rândul consumatorilor de >7 băuturi pe săptămână. cardiomiopatie) şi efectele psihologice legate de consumul acesteia.

NOI FACTORI DE RISC AI BOLILOR CARDIOVASCULARE

Deşi tratamentul hiperlipidemiei şi hipertensiunii arteriale a dus la reduceri substanţiale ale mortalităţii cauzate de CHD, aproximativ 40% dintre persoanele care dezvoltă boala au unul sau niciun factor tradiţional de risc pentru IHD.10 O mare parte de dovezi sugerează că inflamaţia joacă un rol proeminent în dezvoltarea aterosclerozei. Factorii hemostatici şi trombotici în patogeneza CAD, datele angiografice şi patologice demonstrează, de asemenea, că IM apare mai des în arterele coronare care au stenoze <70% şi că şi aortele copiilor de la vârsta de 15 ani prezintă leziuni precursoare aterosclerotice. (CRP), fibrinogen, moleculă de adeziune intercelulară solubilă, interleukine, Lp(a) şi homocisteină şi risc de BCV. Tabelul 9-9 prezintă biomarkeri stabiliţi şi emergenti ai riscului de BCV.205 Este important de înţeles că, pentru ca un biomarker să fie folositor într-un cadru clinic, ar trebui să îndeplinească mai multe criterii, inclusiv (1) dovezi din mai multe studii prospective care stabilesc clar o relaţie între biomarker şi riscul viitor de evenimente cardiovasculare; (2) biomarkerul ar trebui să furnizeze informaţii independente de risc, în afara celor disponibile de la factorii de risc cardiovasculari tradiţionali sau scorurile de risc, cum ar fi scorul de risc cardiovascular Framingham; şi (3) ar trebui să fie disponibile teste standardizate care sunt uşor de utilizat şi sunt rentabile.

Proteina C-reactivă

CRP a fost cel mai amplu studiat dintre noii markeri ai BCV. Mai multe studii prospective indică faptul că nivelurile crescute ale CRP prezic independent riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut şi moarte subită şi riscul de evenimente cardiovasculare recurente.206-208 În mod interesant, CRP este specifică pentru prezicerea mortalităţii prin BCV şi nu prezice mortalitatea noncardiovasculară. de către ficat ca răspuns la stimuli inflamatori şi citokine proinflamatorii cum ar fi

interleukina-6 (IL-6); CRP este, de asemenea, produsă de celulele musculare netede ale arterei coronare şi afectează expresia moleculei de adeziune şi activează complementul.210,211.

În studiile de evaluare a riscului, s-a demonstrat că CRP adaugă informaţii de prognostic la toate nivelurile de risc ale Scorului de risc cardiovascular Framingham (Fig. 9-12).212 Deşi nivelurile CRP se corelează cu Scorul total de risc cardiovascular Framingham, ele se corelează doar minim cu componentele individuale ale scorului – sugerând că CRP ar putea fi reprezentaţi de riscul CVD dincolo de cei tradiţionali factori de risc CV13. În plus, alte date arată că CRP adaugă informaţii predictive la toate nivelurile de LDL-C, astfel încât persoanele cu niveluri crescute de CRP, dar cu niveluri scăzute de LDL-C au un risc absolut mai mare de evenimente cardiovasculare decât cele cu LDL-C ridicat şi niveluri scăzute de CRP (Fig. 9-13).212 S-a demonstrat că CRP adaugă informaţii de prognostic la toate nivelurile sindromului metabolic21.

Deşi nivelurile CRP pot fi scăzute prin intervenţii comportamentale şi farmacologice, nu există date prospective care să demonstreze că scăderea nivelurilor CRP la persoanele aparent sănătoase va atenua riscul de BCV. Activitatea fizică, pierderea în greutate, renunţarea la fumat şi medicamentele hipolipemiante, inclusiv statine, scad nivelurile CRP. De exemplu, într-un studiu asupra bărbaţilor care au participat la Physicians Health Study, deşi tratamentul cu aspirină a prevenit dezvoltarea infarctului miocardic, acesta din urmă a fost legat de nivelurile iniţiale ale CRP/gradul de inflamaţie. Aspirina a redus riscul de IM cu 55,7% (P = 0,02) în rândul bărbaţilor din cel mai înalt quartila comparativ cu cel mai mic quartil al CRP, unde a existat o reducere de 13,9% a riscului de IM, care nu a atins semnificaţie statistică. terapie. Datele dintr-o analiză de subgrup a studiului privind colesterolul şi evenimentele recurente (CARE) au arătat că, în comparaţie cu placebo, pravastatina a redus semnificativ nivelurile CRP şi riscul de infarct miocardic recurent la 5 ani.216 Alte cercetări dintr-o cohortă de prevenire primară din studiul Pravastatin Inflammation/CRP (PRINCE) au demonstrat o reducere semnificativă a CRP, nivelurile CRP nu s-au schimbat semnificativ după luni.2176. Terapia cu statine este independentă de modificarea nivelurilor de LDL-C. Datele din Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS-TexCAPS) în rândul persoanelor fără antecedente de BCV au demonstrat că lovastatina a prevenit evenimentele coronariene la persoanele cu hiperlipidemie la toate nivelurile de CRP, precum şi la cei cu niveluri ridicate de CRP, dar raporturile colesterol total şi HDL-C care au fost sub valorile mediane pentru a preveni evenimentele necesare pentru tratarea timpului de 17 = 17 ani. = 0,005 versus 43, P = 0,02).59 Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor CRP reprezintă un efect de clasă.

AHA/CDC au emis recomandări clinice cu privire la utilizarea CRP pentru evaluarea globală a riscurilor. Ei observă că nivelurile CRP <1 mg/L ar trebui considerate cu risc scăzut, 1 to

Figura 9-14 Algoritm sugerat pentru tratamentul hiperhomocisteinemiei. (De la Stein JH, McBride PE: Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: Patophysiology, screening, and treatment. Arch Intern Med 2002;158:1201-06.)

a populației generale nu este încă recomandat.120.228 La nivelul populației din Statele Unite, acidul folic a fost suplimentat cu ușurință prin fortificarea pâinii. AHA recomandă screeningul persoanelor care au antecedente personale sau familiale de CHD prematură în absența factorilor de risc tradiționali, malnutriție și sindroame de malabsorbție, hipotiroidism, insuficiență renală cronică, lupus eritematos sistemic, tromboză venoasă inexplicabilă și pacienții care iau medicamente care cresc nivelurile de homocisteină. Persoanele cu risc ridicat, fără antecedente de CHD, trebuie tratate pentru prevenție primară dacă nivelurile lor de homocisteină depășesc 14 pmol/L. Se recomandă suplimentarea dietei cu acid folic 1 mg/zi (Fig. 9-14). Adăugarea vitaminei B610 mg/zi și a vitaminei B12 0,4 mg/zi nu s-a dovedit viguros a fi eficace. Dacă nivelurile de homocisteină nu se normalizează în 6 săptămâni, doza de acid folic poate fi crescută. Pentru adulții cu risc mediu de CHD, se recomandă o multivitamine zilnică care include acid folic.

Lipoproteine (a)

Lipoproteina (a) are omologie structurală cu plasminogenul și este compusă din LDL-C care are constituentul apolipoproteinei (a) 100 legat printr-o legătură disulfurică. Datorită asemănării sale structurale cu plasminogenul, ar putea concura cu acesta din urmă pentru a inhiba fibrinoliza. Deși rolul său în promovarea BCV este neclar, induce chemotaxia monocitelor și afectează expresia PAI-1 și a factorului tisular.51,230 Concentrațiile plasmatice ale Lp(a) depind de mărimea izoformei APO A și sunt influențate genetic.231

Studii multiple indică faptul că nivelurile crescute de Lp(a) prezic riscul vascular. Negrii tind să aibă niveluri mai mari de Lp(a) decât alte grupuri rase/etnice, dar importanța acestora din urmă ca factor de risc în această populație rămâne incertă. Deoarece există o corelație minimă între Lp(a) și factorii de risc tradiționali de BCV, datele prospective demonstrează că ajustarea pentru cei din urmă are ca rezultat modificarea nominală a raportului de risc combinat global de 1,6 în rândul persoanelor din cel mai înalt tertil al Lp(a) în comparație cu cele din cel mai mic tertil. De asemenea, nu este clar dacă nivelurile crescute de Lp(a) prezic riscul de CHD la toate populațiile. De asemenea, standardizarea testelor comerciale Lp(a) rămâne slabă din cauza sensibilității variate a testelor la dimensiunea APO A, ceea ce face dificilă utilizarea Lp(a) pentru screening-ul pe scară largă pentru BCV.233 Cu toate acestea, măsurarea Lp(a) ar putea fi utilă la persoanele cu CHD prematură, la pacienții cu insuficiență renală și

printre bărbaţii în vârstă.234,235 Niacina în doze mari reduce nivelurile de Lp(a), dar nu s-a dovedit că terapia din urmă reduce riscul evenimentelor ulterioare de CHD.

Markeri hemostatici şi trombotici

Fibrinoliza şi tromboza sunt componente critice în patogenia aterosclerozei. Fibrinoliza afectată este, în parte, rezultatul unui dezechilibru între elementele de dizolvare a cheagurilor, cum ar fi t-PA şi activatorul de plasminogen de tip urokinază şi PAI-1. PAI-1 este omniprezent la oameni, are un timp de înjumătăţire relativ scurt şi este produs de sistemul vascular, ţesutul adipos şi ficat şi este stocat în cantităţi mari în trombocite.236 Producţia sa este reglată de citokine inflamatorii, factori neurohormonali şi metabolici, inclusiv glucoză, glucocorticoizi şi glucozamină. Concentraţiile plasmatice ale PAI-1 sunt, de asemenea, afectate de polimorfismele din gena PAI-1; genotipul 4G/4G este asociat cu cele mai înalte niveluri de PAI-1.170 Dovezile ştiinţifice de bază demonstrează că şoarecii transgenici care supraexprimă PAI-1 uman dezvoltă ocluzii coronariene şi MI 237 şi că PAI-1 este localizat în plăcile aterosclerotice. şi alţi pacienţi post-IM.241,242 Cu toate acestea, nu există date prospective consecvente care să arate că PAI-1 îmbunătăţeşte predicţia riscului de BCV dincolo de cea a factorilor/algoritmilor de risc tradiţionali. Mai mult, nevoia de colectare adecvată a specimenelor, variaţia circadiană a activităţii PAI-1 (niveluri ridicate dimineaţa şi niveluri mai scăzute după-amiaza) şi capacitatea de răspuns a expresiei PAI-1 la estrogen, insulină şi angiotensina II complică capacitatea de utilizare a PAI-1 în cadrul clinic. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei duc la o scădere a nivelurilor de antigen PAI-1 la om.243,244

Activatorul tisular al plasminogenului este un alt membru al sistemului fibrinolitic care este secretat de endoteliul vascular ca răspuns la bradikinină şi substanţa P, este stocat în celulele endoteliale, are un timp de înjumătăţire scurt şi, spre deosebire de PAI-1, nu este influenţat de factori circadieni.205 Nivelurile crescute de t-PA sunt asociate cu risc vascular crescut; Se crede că t-PA interacţionează cu PAI-1 pentru a forma complexe stabile care au un timp circulator mai lung decât t-PA. Utilizarea t-PA în practica clinică este, de asemenea, împiedicată de lipsa testelor comerciale standardizate şi a datelor prospective care arată că măsurarea t-PA adaugă utilitate predictivă screening-ului lipidic sau scorurilor de risc cardiovascular.

Fibrinogen

Mai multe studii prospective au demonstrat o relaţie între fibrinogen şi evenimente cardiovasculare viitoare. O metaanaliză a 22 de studii a constatat că estimarea riscului de BCV asociat cu cel mai mare tertil de fibrinogen faţă de cel mai mic tertil a fost 1,99 (95% CI 1,85 până la 2,13).246 Nivelurile iniţiale crescute de fibrinogen sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral şi factori periferici care cresc fibrinogenul, diabetul, fumatul, fibrinogenul.246 obezitatea, terapia de substituţie hormonală şi vârsta; nivelurile sunt reduse prin consumul moderat de alcool, exerciţii fizice şi anumiţi agenţi de scădere a lipidelor - fibraţi şi niacină. Deşi fibrinogenul prezice riscul de evenimente vasculare, mai multe provocări împiedică utilitatea acestuia pentru evaluarea riscului în

prevenirea BCV, inclusiv lipsa datelor clinice care să arate beneficii în reducerea evenimentelor BCV prin scăderea nivelurilor de fibrinogen248, corelaţia sa puternică cu nivelurile altor markeri inflamatori, cum ar fi CRP (care ar putea sugera că nivelurile crescute reflectă, uneori, o variaţie generală a trombozei serului). niveluri.

EVALUARE NEINVAZIVĂ

DE BOLI VASCULARE

Evaluarea adecvată a pacienţilor asimptomatici cu risc intermediar de boală vasculară a făcut obiectul unui studiu intens în ultimul deceniu. Deşi persoanele cu risc scăzut nu au nevoie de terapie, iar persoanele cu risc ridicat se califică de obicei pentru intervenţii definite, persoanele cu risc intermediar formează un grup de oameni care au nevoie de o evaluare rafinată a riscului. Modalităţile imagistice ar putea ajuta la asigurarea unei evaluări îmbunătăţite a riscului în rândul persoanelor cu risc intermediar.249

Indexul gleznei-brahial

Screening-ul pentru boala arterială periferică a extremităţilor inferioare (PAD) se realizează folosind indexul glezne-brahial (ABI), un raport dintre tensiunea arterială sistolica în arterele gleznei şi tensiunea arterială sistolica în arterele brahiale. ABI este un instrument de screening ieftin utilizat pentru diagnosticarea bolii arteriale periferice şi pentru creşterea gradului de conştientizare a PAD în cadrul asistenţei medicale primare. Prevalenţa bolii arteriale periferice în cabinetele de asistenţă medicală primară este mare, iar PAD este puţin probabil să fie diagnosticată. Din cauza acestora din urmă, pacienţii cu PAD sunt mai puţin susceptibili de a fi îndrumaţi către programe de renunţare la fumat sau trataţi pentru factorii lor de risc de BCV.250 La persoanele fără boală arterială periferică, presiunile sistolice sunt mai mari la periferie decât în vasele mai apropiate de inimă din cauza diminuării arteriale.251.

Valorile normale ale ABI sunt în general >1,00, iar valorile ABI <0,90 sunt sensibile şi specifice pentru prezenţa bolii arterelor periferice.252,253 Deşi există dovezi bune că valorile <0,90 sunt anormale, se cunoaşte mai puţin despre semnificaţia valorilor limită. Categoriile ABI includ un ABI de 0,90 până la 0,99 care reprezintă ABI limită; 1,10 până la 1,29 este considerat un ABI normal; şi >1,30 un ABI ridicat. Importanţa acestei clasificări asupra rezultatului clinic este neclară.254 Câteva studii au sugerat că valorile >1,50 pot reprezenta calcificarea arterelor periferice255, dar este nevoie de un studiu suplimentar al acestor praguri.

Aproximativ 25% până la 30% dintre persoanele în vârstă au un ABI scăzut. De exemplu, în rândul vârstnicilor, o valoare scăzută a ABI implică un risc relativ de 6,3 pentru o mortalitate prin BCV şi 3,1 pentru mortalitatea de orice cauză în comparaţie cu valorile normale ABI.256 Utilitatea măsurătorilor ABI a fost studiată şi în diferite grupuri etnice. Studiul Multi-Etnic al Aterosclerozei (MESA) a constatat că ABI a fost asociat în mod semnificativ cu gradul de ateroscleroză subclinică în paturile arterelor coronare şi carotidiene din diferite etnii.254

Tomografie computerizată cu fascicul de electroni

Deoarece studiile anterioare au indicat o relaţie între calciul arterelor coronare şi placa de ateromat murală257-259, CT ultrarapid (EBCT) cu fascicul de electroni a fost propus ca o modalitate de a măsura şi cuantifica nivelurile de calciu în arterele coronare. ca numărul de artere şi segmente cu o reducere mai mare de 75% a diametrului luminal.261-264 Calcificarea arterei coronare şi scorul de calciu creşte odată cu vârsta, iar utilitatea EBCT pentru identificarea pacienţilor cu risc mai mare de boală coronariană semnificativă scade odată cu creşterea în vârstă.260

Unele studii indică faptul că măsurarea calciului coronarian poate adăuga informaţii de predicţie a riscului coronarian pentru pacienţii cu risc intermediar până la înalt, precum şi influenţa comportamentul pacientului.265,266 De exemplu, într-un studiu post-mortem, mai mult de 97% dintre segmentele arteriale fără calcificare au fost lipsite de stenoză semnificativă hemodinamic, iar stenoza semnificativă hemoddinamic nu a fost prezentă în unele vase261. Subiecţii auto-referiţi care au scoruri mari ale calciului coronarian au avut mai multe şanse să adere la terapia cu HMG-CoA reductază decât omologii lor cu scoruri scăzute.267

Limitările potenţiale privind utilizarea pe scară largă a EBCT includ faptul că specificitatea sa este de numai 75% şi că volumul total de calcifiere prin EBCT se poate corela mai strâns cu sarcina totală a plăcii aterosclerotice decât cu stenoza lumenului.267,268 De asemenea, pot exista limitări în capacitatea scorului de calciu coronarian de a prezice toate grupele de risc coronarian CHD. În plus, metoda de screening a calciului nu abordează gradul de stabilitate a plăcii şi nu oferă nicio informaţie fiziologică.

Declaraţia de consens AHA privind utilizarea tomografiei computerizate cu fascicul de electroni pentru screeningul CHD 269 notează că, în ciuda sensibilităţii sale ridicate, sensibilitatea scăzută a EBCT a exclus, parţial, recomandarea de utilizare pentru a diagnostica boala coronariană.270 Deşi EBCT ar putea adăuga informaţii factorilor de risc tradiţionali, EBCT nu poate fi încă utilizat în locul angiografiei coronariene.

Grosimea intima-media carotidiană comună (IMT)

O altă măsură a bolii arteriale periferice este grosimea intima-media (IMT) carotidiană prin ecografie în modul B.271 IMT oferă informaţii despre modificările peretelui aterosclerotic care nu pot fi obţinute prin angiografia de contrast convenţională sau RMN.272 Arterele carotide au fost deosebit de favorizate pentru studiu ca arteră periferică deoarece sunt relativ uşor, superficiale şi de calibru relativ mare.

Măsurarea IMT carotidiană este asociată cu vârsta, niveluri crescute ale factorilor majori de risc cardiovascular, cum ar fi dislipidemia, hipertensiunea arterială şi bolile cardiovasculare.273-277 IMT carotidian se corelează, de asemenea, cu prezenţa angiografică şi extinderea bolii coronariene.278,279 De exemplu, în populaţiile fără boală coronariană cunoscută, riscul ridicat de IMT carotidian şi un eveniment cardiovascular este asociat în continuare cu un scor crescut al IMT28. Studiul, persoanele asimptomatice mai în

vârstă de 50 de ani cu grosimea intima-medială anormală (IMT) au avut un risc de cinci ori mai mare decât cel atribuit de factorii tradiţionali de risc coronarian pentru apariţia viitoarelor evenimente cardiovasculare. chirurgie.281 De asemenea, unele dovezi indică faptul că poate exista o valoare predictivă incrementală a ultrasonografiei carotidiene în evaluarea riscului coronarian la pacienţii diabetici.283

IMT carotidian este afectat de factori de stil de viaţă, cum ar fi fumatul, aportul de colesterol şi indicele de masă corporală. Tratamentul acestor factori are ca rezultat îmbunătăţirea măsurătorilor IMT; de exemplu, scăderea lipidelor reduce evenimentele cardiovasculare şi mortalitatea şi scade gradul de IMT.284-286 Înainte de măsurarea de rutină a IMT în practica clinică, metodele de măsurare trebuie să fie standardizate şi trebuie stabilite praguri precise care să indice cu exactitate nivelurile de risc de CHD.287.

Teste de efort

Electrocardiografia de efort a fost propusă ca instrument de screening pentru subiecţii asimptomatici despre care se crede că prezintă un risc intermediar de a dezvolta boală coronariană clinică. Măsurile importante în timpul testelor de efort care prezic riscul CHD includ măsuri neelectrocardiografice, cum ar fi efortul sau capacitatea funcţională, răspunsul cronotrop, recuperarea frecvenţei cardiace şi dezvoltarea ectopiei ventriculare.120 Multe studii au arătat că cel mai important marker al riscului vascular obţinut prin testarea la efort este măsura capacităţii funcţionale. Studiile pe populaţie au confirmat importanţa capacităţii funcţionale de a prezice mortalitatea CHD şi riscul cardiovascular la pacienţii asimptomatici.288-290 Rolul testului de efort la pacienţii asimptomatici pentru prevenirea primară nu a fost încă clar definit.120 Nu se ştie dacă testarea de rutină la efort la pacienţii asimptomatici selectaţi atenuează morbiditatea şi mortalitatea cardiacă.291.

Factori psihosociali

Unele studii indică o legătură între depresie, furie, ostilitate şi IHD.292,293 Cele mai multe studii arată o creştere a riscului de evenimente CHD cu scoruri mai mari de depresie. Datele care leagă anxietatea, furia şi ostilitatea faţă de IHD nu sunt la fel de consistente ca datele legate de depresie şi sunt limitate, printre altele, de lipsa femeilor în rapoartele de cercetare disponibile şi în instrumentele de screening nestandardizate.292,294 Cu toate acestea, datele din Nurses Health Study au arătat că anxietatea fobică măsurată prin mecanismul Crown Crisp a fost asociată cu un mecanism de risc psihic crescut al morţii subite295. simptomele şi IHD sunt complexe şi nu sunt bine elucidate, dar includ comportamente adverse ale stilului de viaţă, cum ar fi inactivitatea fizică, nerespectarea îngrijirii, fumatul, hipercortisolemia, perturbaţii hemostatice, tonusul vagal afectat şi variabilitatea redusă a frecvenţei cardiace.292

Statusul socioeconomic scăzut este un alt factor asociat cu risc crescut de BCV. Deşi statutul socioeconomic cuprinde mai mulţi factori, inclusiv educaţia, venitul, mediul de vecinătate, statutul social şi sprijinul, relaţia dintre nivelul socioeconomic şi BCV este probabil, parţial,

un rezultat al stresului fizic şi psihologic cronic. Fiziopatologic, disfuncţia axului hipotalamo-hipofizar, anomaliile lipidice şi hemostatice contribuie toate la efectele fiziologice ale stresului cronic asupra sistemului vascular.296,297 Intervenţiile care vizează reducerea morbidităţii şi mortalităţii legate de plângerile psihologice ar trebui să fie de natură multidisciplinară şi trebuie să cuprindă screening-ul şi managementul adecvat al pacienţilor. Tabelul 9-10294 prezintă potenţialele intervenţii comportamentale şi medicale.

Stare postmenopauză

Studiile observaţionale anterioare, cum ar fi Nurses Health Study, au sugerat că utilizatorii de estrogen aveau aproximativ jumătate din riscul de CHD faţă de neutilizatorii (risc relativ de 0,51, IC 95% de 0,37 până la 0,70)298 şi că terapia de substituţie hormonală (HRT) a scăzut riscul de BCV cu 40% până la 50%. Având în vedere celelalte beneficii ale înlocuirii estrogenului, cum ar fi reducerea pierderii osoase, a devenit o practică clinică preventivă comună la începutul anilor 1990 să se recomande terapia hormonală femeilor aflate în postmenopauză, femeilor cu boală coronariană şi celor cu risc crescut de boală coronariană.299 Cu toate acestea, a apărut o serie de studii care infirmă observaţiile originale. Studiile care au utilizat estrogen şi acetat de medroxiprogesteron în rândul femeilor cu boală coronariană confirmată angiografic300 şi femeilor în vârstă cu ateroscleroză coronariană301 au arătat că tratamentul combinat de TSH nu a afectat progresia aterosclerozei coronariene. Ulterior, publicarea Studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (I şi II) în prevenţia secundară şi a Studiului privind iniţiativa pentru sănătatea femeilor (WHI) în prevenţia primară, au schimbat liniile directoare pentru terapia de substituţie hormonală.

Prevenirea HRT şi CHD

Studiul HERS a randomizat 2763 de femei cu boală coronariană cunoscută fie la estrogen plus acetat de medroxiprogesteron, fie la placebo şi le-a urmărit pentru apariţia infarctului miocardic non-fatal sau a decesului CHD pentru o perioadă medie de urmărire de 4,1 ani. CI, 1,50 până la 5,58). Risc mai mare de CHD a fost observat în primul an de terapie şi, deşi riscul de CHD a scăzut în anii 3 până la 5, acesta nu a persistat la urmărirea pe termen lung.303

Rezultatele Iniţiativei pentru Sănătatea Femeii (WHI) au reflectat cele ale studiului HERS într-o populaţie de prevenţie primară. Dintre 16.608 femei în postmenopauză fără antecedente de CHD, cu vârsta cuprinsă între 50 şi 79 de ani la momentul iniţial, randomizate la estrogen plus acetat de medroxiprogesteron sau placebo,304 riscurile globale ale TSH au depăşit beneficiile după 5,2 ani de urmărire. HRT a fost asociată cu un raport de risc pentru CHD de 1,24 (IC 95%, 1,00 până la 1,54) comparativ cu placebo.

Recomandări

În lumina acestor constatări, US Preventive Services Task Force (USPSF) a emis recomandări pentru prevenirea afecţiunilor cronice la femeile aflate în postmenopauză în 2005305. estrogen pentru prevenirea afecţiunilor cronice la femeile aflate în postmenopauză (recomandare de gradul D). În mod similar, Declaraţia ştiinţifică AHA din 2004 pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei306 a concluzionat că terapia combinată cu estrogen plus hormon progestativ nu trebuie iniţiată pentru a preveni BCV la femeile aflate în postmenopauză (Clasa III, Nivel A) şi că terapia combinată cu estrogen plus hormon progestativ nu trebuie continuată pentru a preveni BCV la femeile în postmenopauză III (nivelul C).

CAD ÎN ŢĂRILE ÎN DEZVOLTARE

În timp ce ratele BCV au scăzut în multe ţări dezvoltate, în ţările în curs de dezvoltare ratele BCV continuă să crească şi reprezintă 80% din povara BCV la nivel mondial. Se estimează că în 2002 au existat 17 milioane de decese prin BCV la nivel mondial, reprezentând principala cauză a decesului.1 În ţările în curs de dezvoltare, mortalitatea cauzată de CAD este estimată a fi mai mare de 4,5 milioane, un număr care se aşteaptă să depăşească 8 milioane până în 2020. Unii clinicieni estimează o creştere de 120%, respectiv 137% în rândul femeilor şi, respectiv, al bărbaţilor, rata de deces37, respectiv 137%37. Ratele de prevalenţă pentru CAD vor fi alimentate de explozii ale numărului de persoane afectate de diabet, obezitate şi creşterea continuă a consumului de tutun, în special în rândul tinerilor. Bolile cronice, dintre care BCV reprezintă majoritatea cazurilor, prevalează asupra bolilor infecţioase şi au dus la aşa-numita „povara dublă a bolii" în ţările în curs de dezvoltare, unde la începutul vieţii, persoanele/populaţiile sunt afectate de boli infecţioase pentru a fi mai târziu afectate de boli cronice, cum ar fi CAD, datorită creşterii speranţei de viaţă în multe ţări.

Creşterea continuă a cazurilor de CAD în ţările în curs de dezvoltare poate fi atribuită mai multor factori, inclusiv, dar fără a se limita la, tranziţiile societale de la comunităţile rurale la cele urbane, adoptarea de diete occidentale care sunt bogate în grăsimi saturate şi zaharuri şi îmbunătăţiri ale longevităţii. China.308,309 În rândul africanilor de culoare, prevalenţa CAD este relativ scăzută în comparaţie cu albii din mediul urban şi cu asiaticii; cu toate acestea, statisticile sunt îngreunate de lipsa unor studii epidemiologice cuprinzătoare şi de clasificarea greşită a bolilor. Studiul INTERHEART, un studiu de caz şi control al factorilor de risc modificabili pentru IM în 52 de ţări a demonstrat că factorii psihosociali, fumatul şi raportul APO B/APO A1 au fost factori dominanti în riscul de IM la nivel mondial şi că factorii de risc tradiţionali pentru IM în economiile de piaţă au reprezentat aproximativ 90% din riscul atribuibil populaţiei pentru IM. În ambulatoriu, Registrul de reducere a aterotrombozei pentru sănătate continuă (REACH) a colectat date despre factorii de risc de ateroscleroză în 44 de ţări a demonstrat că profilurile factorilor de risc pentru CAD sunt similare în ţările non-africane din întreaga lume.

Aspectul operativ al strategiilor de prevenire în ţările în curs de dezvoltare rămâne o provocare. În primul rând, „povara dublă a bolii" pune o presiune enormă asupra bugetelor guvernamentale şi agenţiilor internaţionale. În plus, multe economii beneficiază

semnificativ de pe urma producţiei de produse nocive din tutun, asigurându-se astfel că eforturile de prevenire din unele ţări vor intra în conflict cu economiile naţionale, ceea ce face mai dificilă implementarea strategiilor benefice. Programele de sănătate publică pentru promovarea strategiilor de alimentaţie sănătoasă şi de activitate fizică sunt în concurenţă directă cu tranziţiile de bogăţie individuale şi societale care conferă mai multă viaţă urbană şi occidentală.

Tabelul 9-11 Strategii propuse pentru a face faţă BCV în ţările în curs de dezvoltare

Dezvoltarea de statistici fiabile privind mortalitatea, morbiditatea şi nivelurile factorilor de risc în mai multe ţări în curs de dezvoltare (de exemplu, prin programe de supraveghere santinelă).

Utilizaţi informaţiile disponibile despre importanţa factorilor de risc convenţionali (fumatul de tutun, TA mare, lipidele crescute etc.) pentru a dezvolta strategii de prevenire în ţările în curs de dezvoltare.

Încurajarea politicilor naţionale în domeniul agriculturii (pentru a face fructele şi legumele mai accesibile şi promovarea consumului de cereale integrale), amenajării urbane (pentru promovarea activităţii fizice în timpul vieţii de zi cu zi) şi controlul eficient al tutunului.

Efectuarea de studii epidemiologice la scară largă pentru a documenta factorii societali şi individuali care influenţează stilul de viaţă şi modul în care aceştia se leagă de factorii de risc şi BCV.

Dezvoltarea capacităţii de cercetare pentru investigarea determinanţilor şi modificatorilor bolilor cronice, cum ar fi BCV, obezitate şi diabet. Consolidarea şi îmbunătăţirea eficienţei organismelor naţionale de finanţare existente pentru cercetare. Ridicarea priorităţii bolilor cronice (inclusiv BCV), ca fiind demne de finanţare pentru cercetare din partea organizaţiilor naţionale şi internaţionale.

Încurajarea şi documentarea utilizării măsurilor simple de prevenire secundară prin registre şi îmbunătăţirea prescrierii optime prin programe de educaţie a medicilor.

Asigurarea faptului că terapiile dovedite sunt accesibile pentru cei cu BCV sau pentru cei cu factori de risc CV.

Creşterea gradului de conştientizare în rândul publicului cu privire la pericolele pentru sănătate ale fumatului, inactivitatea fizică şi dietele bogate în grăsimi saturate şi o încărcătură glicemică ridicată.

De la Yusuf S, Vaz M, Pais P: Abordarea provocării poverii bolilor cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare. Am Heart J 2004;148:1-4.

diete. Strategiile eficiente de prevenire în ţările în curs de dezvoltare ar trebui să includă colectarea de informaţii despre factorii de risc şi determinanţii comportamentului într-o manieră organizată prin studii epidemiologice la scară largă, programe publice care

promovează alimentaţia sănătoasă şi activitatea fizică, educaţia/comunicarea corectă a sarcinii actuale ale bolilor BCV către factorii de decizie politici cheie, furnizarea de terapii farmacologice eficiente ieftine şi controlul produselor din tutun (T31-1).

INTERVENŢII FARMACOLOGICE DE PREVENŢIE PRIMARĂ

Aspirină

Mai multe intervenţii farmacologice s-au dovedit a fi foarte eficiente în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare. Rolul aspirinei în prevenţia secundară a fost bine stabilit. De exemplu, Antithrombotic Trialists' Collaboration a arătat că aspirina a redus riscul de evenimente cardiovasculare, infarct miocardic şi accident vascular cerebral ischemic la bărbaţi şi femei.312 Alte meta-analize demonstrează, de asemenea,

reduceri ale mortalităţii şi ratelor de evenimente cardiovasculare nefatale în rândul pacienţilor cu infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenţii chirurgicale bypass, angioplastie, intervenţii chirurgicale vasculare periferice sau angină pectorală.313,314.

În prevenţia primară, studiile randomizate indică faptul că aspirina în doză mică scade riscul unui prim infarct miocardic la bărbaţi, cu un efect redus asupra riscului de accident vascular cerebral ischemic, dar efectele aspirinei par să fie diferite la femei. Studiile pe scară largă au evaluat beneficiile aspirinei în doză mică în prevenirea primară a CVD315-320 şi sunt prezentate în Tabelul 9-12. În total, în rândul bărbaţilor, un rezumat al datelor din Physicians Health Study, British Doctors Trial, Thrombosis Prevention Trial, studiul HOT şi Primary Prevention Project indică faptul că terapia cu aspirină este asociată cu o reducere semnificativă, cu 32%, a riscului de infarct miocardic (RR 0,68, 95% P, = 0,85%; 0,001) şi o creştere nesemnificativă a riscului de accident vascular cerebral (risc relativ 1,13; IC 95%, 0,96 până la 1,33; P = 0,15).51

Prin contrast, datele din Studiul privind sănătatea femeilor (WHS), despre 39.876 de femei iniţial sănătoase, cu vârsta de 45 de ani sau mai mult, care

au fost randomizaţi să primească 100 mg de aspirină în zile alternative sau placebo, au demonstrat o reducere nesemnificativă a riscului de CHD în cazul aspirinei comparativ cu placebo (risc relativ, 0,91; 95% CI, 0,80 până la 1,03; P = 0,13). (risc relativ, 0,83; 95% CI, 0,69 până la 0,99; P = 0,04). Acesta din urmă s-a datorat efectului net al unei reduceri cu 24% a riscului de accident vascular cerebral ischemic (risc relativ, 0,76; IC 95%, 0,63 până la 0,93; P = 0,009) şi unei creşteri nesemnificative a riscului de accident vascular cerebral hemoragic (risc relativ, 1,28%; = 0,31). În comparaţie cu placebo, aspirina nu a avut un efect semnificativ asupra riscului de infarct miocardic fatal sau nefatal (risc relativ, 1,02; IC 95%, 0,84 până la 1,25; P = 0,83) sau deces din cauze cardiovasculare (risc relativ, 0,95; IC 95%, = 0,028; P = 0,22; 0,83). Doar la femeile cu vârsta peste 65 de ani, aspirina pare să reducă semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare majore, accident vascular cerebral

ischemic și infarct miocardic. În același raport, a fost efectuată și o meta-analiză a unor studii anterioare, combinând cinci studii mari despre aspirină cu

Tabelul 9-14 Ghid pentru reducerea riscului de boli cardiovasculare pentru pacienţii cu boli coronariene şi alte boli vasculare sau diabet zaharat—continuare

hemodinamica tolera.

IMC, indicele de masă corporală; TA, tensiunea arterială; EF, fracţia de ejecţie; HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; VS, ventricular stâng; IM, infarct miocardic; TG, trigliceride.

Adaptat şi modificat din Smith SC Jr, Allen J, Blair SN şi colab.: Ghidurile AHA/ACC pentru prevenirea secundară pentru pacienţii cu boli coronariene şi alte boli vasculare aterosclerotice: actualizare 2006: aprobat de Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui. Tiraj 2006;113:2363-2372.

concluziile studiului WHS. Terapia cu aspirină a redus riscul de infarct miocardic (RR 0,76, IC 95%, 0,62 până la 0,95, P = 0,01) şi nu a existat o reducere a obiectivelor pentru accident vascular cerebral la bărbaţi şi femei (RR 0,97, IC 95%, 0,83 la 1,13, P = 0,83 la 1,13, P =). Cu toate acestea, în analizele care au inclus doar femei care au folosit date combinate din Studiul privind sănătatea femeilor, studiul Hypertension Optimal Treatment (HOT) şi Proiectul de prevenire primară, terapia cu aspirină a fost asociată cu o reducere semnificativă cu 19% a riscului de accident vascular cerebral (RR 0,81; 95% CI, 0,69 până la 0,96; P = 0,96 până la 0,96; (risc relativ, 0,99; IC 95%, 0,83 până la 1,19; P = 0,95).

Întrebări viitoare despre terapia cu aspirină

Deşi beneficiile utilizării aspirinei pentru prevenţia secundară sunt solide, în prevenţia primară, dovezile susţin beneficiile numai la bărbaţi şi în rândul femeilor cu vârsta peste 65 de ani. Preventive Services Task Force322 şi American Heart Association120 recomandă aspirina pentru adulţii ale căror riscuri la 10 ani de un prim eveniment coronarian sunt > 6%, respectiv 10%. Aspirina trebuie utilizată la majoritatea pacienţilor cu boli cardiovasculare.

Deoarece doze diferite de aspirină au fost utilizate în diferite studii, doza corectă pentru prevenirea CHD rămâne de elucidat. Trebuie de asemenea evaluat dacă anumite subgrupuri - diabetici, hipertensivi - au beneficii diferite de la terapia cu aspirină. Agenţii antiplachetari precum ticlopidina şi clopidogrelul pot fi utilizaţi la pacienţii cu alergie sau intoleranţă la aspirină.

p-blocante

Rolul J-blocantelor în prevenţia secundară după infarctul miocardic a fost stabilit de mult74 cu beneficii importante post-infarct miocardic323-326 şi în cadrul infarctului miocardic acut.327,328 Datele de prevenire primară privind în primul rând J-blocantele se referă la tratamentul hipertensiunii arteriale, un factor de risc major pentru boala cardiovasculară. În studiul caz-control Puget Sound, riscul relativ de spitalizare sau deces din cauza bolii coronariene a fost redus cu 29% la pacienţii hipertensivi cardiaci trataţi cu blocante J, comparativ cu martorii. efectele se datorează proprietăţilor specifice ale terapiei cu

blocante J, inclusiv suprimarea aritmiei, activitatea neuroumorală sau gestionarea tensiunii arteriale este nedeterminată.

Inhibitori ECA

Inhibitorii ECA (IECA) sunt agenţi importanţi pentru scăderea mortalităţii după infarctul miocardic,331-333 în special la pacienţii cu fracţie de ejecţie (FE) scăzută.334 Beneficiile IECA la pacienţii asimptomatici post-infarct miocardic cu FE <40% au fost raportate de studiul SAVE, în care administrarea pe termen lung a fost asociată cu o reducere a riscului de mortalitate39. Ulterior, Studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) a demonstrat că beneficiul inhibitorilor ECA ar putea fi extins la pacienţii cu boală coronariană şi diabet fără disfuncţie ventriculară stângă.80

În studiile de prevenţie primară, inhibitorii ECA nu s-au dovedit a fi superiori altor agenţi medicali pentru reducerea hipertensiunii arteriale. De exemplu, în studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack),87 inhibitorii ECA, blocanţii canalelor de calciu şi diureticele au arătat efecte similare asupra managementului tensiunii arteriale.

PRACTICA PREVENTIVĂ A BOLII CARDIOVASCULARE

Deoarece la nivel mondial prevalenţa BCV continuă să crească, în special în ţările în curs de dezvoltare, strategiile care vizează controlul acestei epidemii trebuie să vizeze populaţiile pentru a obţine reduceri substanţiale ale poverii bolii. Potrivit lui NHANES

Date, numai în Statele Unite, se estimează că printre acele persoane fără antecedente de IM sau AVC, dar doi sau mai mulţi factori de risc BCV controlaţi inadecvat, riscul de BCV atribuibil populaţiei este de 14% (aproximativ 17% din populaţia SUA) şi costul anual este de 13,2 miliarde de dolari. Costul eforturilor inadecvate de prevenire primară şi secundară pentru BCV reprezintă 30,1 miliarde de dolari sau 3% din bugetul asistenţei medicale. Deoarece aceste date nu iau în considerare diabetul, acest număr poate fi o subestimare. În Anglia, se estimează, de asemenea, că dacă s-ar institui strategii de tratament agresive pentru acele persoane cu un risc cardiovascular Framingham la 10 ani >20%, evenimentele majore de BCV ar fi reduse cu 34%.336

Eficacitatea oricăror practici de medicină preventivă depinde în mare măsură de mărimea populaţiei şi de numărul de factori de risc vizaţi. O serie de studii sugerează că câştigul în anii de speranţă de viaţă este mai mare la vârste mai mici, pentru sexul masculin şi cu tratamentul acelor persoane cu gruparea factorilor de risc.337 Tabelele 9-13 şi 9-14 prezintă informaţii despre prevenirea BCV pentru diferite categorii de pacienţi. Pentru a reduce povara uluitoare a BCV, sunt justificate eforturile care vizează (1) înţelegerea şi îmbunătăţirea barierelor legate de educaţia populaţiei şi a îngrijitorilor despre BCV şi (2) aderarea uniformă la terapia recomandată. Aceste eforturi trebuie să fie cuplate cu programe comunitare care încorporează îngrijitori nonmedici, precum şi eforturi continue de cercetare a factorilor de risc în toate populaţiile.

Referinţe

Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ: Povara globală a bolilor cronice: Depăşirea obstacolelor în calea prevenirii şi controlului. JAMA 2004;291:2616-22.

Asociaţia Americană a Inimii: Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral: Actualizare 2004. Dallas, Texas. Asociaţia Americană a Inimii, 2003.

Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, et al: Starea disparităţilor în sănătatea cardiovasculară în Statele Unite. Tiraj 2005;111:1233-41.

Lethbridge-Cejku M, Schiller JS, Bernadel L: Rezumat statistici de sănătate pentru adulţii din SUA: National Health Interview Survey, 2002. Vital Health Stat 10 2004:1-151.

Ridker PM, Cook N: Ar trebui să fie eliminate vârsta şi timpul din modelele de predicţie a riscului cardiovascular? Motivaţia creării unui nou program naţional de detectare a riscurilor. Tiraj 2005;111:657-8.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D şi colab.: Predicţia bolii coronariene folosind categorii de factori de risc. Circulation 1998;97:1837-47.

Prevenirea bolii coronariene în practica clinică. Recomandările celui de-al doilea grup de lucru comun al societăţilor europene şi altor societăţi privind prevenirea coronariană. Eur Heart J 1998; 19:1434-503.

Greenland P, Smith SC, Jr., Grundy SM: Îmbunătăţirea evaluării riscului de boală coronariană la persoanele asimptomatice: Rolul factorilor de risc tradiţionali şi al testelor cardiovasculare neinvazive. Tiraj 2001;104:1863-7.

Greenland P, Knoll MD, Stamler J, şi colab: Factori de risc majori ca antecedente ale evenimentelor de boală coronariană letale şi nefatale. JAMA 2003;290:891-7.

Khot UN, Khot MB, Bajzer CT şi colab: Prevalenţa factorilor de risc convenţionali la pacienţii cu boală coronariană. JAMA 2003;290:898-904.

Hackam DG, Anand SS: Factori de risc emergenti pentru boala vasculară aterosclerotică: O revizuire critică a dovezilor. JAMA 2003; 290:932-40.

Ross R: Ateroscleroza — o boală inflamatorie. N Engl J Med 1999;340:115-26.

Studiu randomizat de scădere a colesterolului la 4444 de pacienţi cu boală coronariană: Studiul de supravieţuire cu simvastatină scandinavă (4S). Lancet 1994;344:1383-9.

Grupul de studiu Intervenţia pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică (LIPID): Prevenirea evenimentelor cardiovasculare şi a decesului cu pravastatina la pacienţii cu boală coronariană şi o gamă largă de niveluri iniţiale de colesterol. N Engl J Med 1998;339:1349-57.

Downs JR, Clearfield M, Weis S şi colab.: Prevenirea primară a evenimentelor coronariene acute cu lovastatin la bărbaţi şi femei cu niveluri medii de colesterol: Rezultatele AFCAPS/TexCAPS. Studiu de prevenire a aterosclerozei coronariene din Forţele Aeriene/Texas. JAMA 1998;279:1615-22.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: Efectul pravastatinei asupra evenimentelor coronariene după infarct miocardic la pacienţii cu niveluri medii de colesterol. Investigatorii studiului pentru colesterol şi evenimente recurente. N Engl J Med 1996;335:1001-9.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevenirea bolii coronariene cu pravastatina la bărbaţii cu hipercolesterolemie. Grupul de studiu pentru prevenirea coronariană în vestul Scoţiei. N Engl J Med 1995;333:1301-7.

LaRosa JC, He J, Vupputuri S: Efectul statinelor asupra riscului de boală coronariană: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JAMA 1999;282:2340-6.

Holme I: O analiză a studiilor randomizate care evaluează efectul reducerii colesterolului asupra mortalităţii totale şi a incidenţei bolilor coronariene. Tiraj 1990;82:1916-24.

Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA: Scăderea concentraţiilor de colesterol şi a mortalităţii: o revizuire cantitativă a studiilor de prevenire primară. BMJ 1990;301:309-14.

Rezultatele studiului de prevenire primară coronariană a clinicilor de cercetare lipidă. I. Reducerea incidenţei bolilor coronariene. JAMA 1984;251:351-64.

Frick MH, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: studiu de prevenire primară cu gemfibrozil la bărbaţi de vârstă mijlocie cu dislipidemie. Siguranţa tratamentului, modificări ale factorilor de risc şi incidenţa bolii coronariene. N Engl J Med 1987; 317:1237-45.

Studiu de cooperare OMS privind prevenirea primară a bolii cardiace ischemice folosind clofibrat pentru a scădea colesterolul seric: Urmărirea mortalităţii. Raportul Comitetului Investigatorilor Principali. Lancet 1980;2:379-85.

Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al Grupului de experţi al Programului Naţional de Educaţie pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulţi (panoul III de tratament pentru adulţi). JAMA 2001; 285:2486-97.

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al: Mortalitatea pe zece ani din cauza bolilor cardiovasculare în raport cu nivelul de colesterol în rândul bărbaţilor cu şi fără boală cardiovasculară preexistentă.

N Engl J Med 1990;322:1700-7.

Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH: Scăderea colesterolului cu medicamente cu statine, risc de accident vascular cerebral şi mortalitate totală. O prezentare generală a studiilor randomizate. JAMA 1997;278:313-21.

Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K şi colab: Efectul simvastatinului asupra semnelor şi simptomelor ischemice în studiul scandinav de supravieţuire a simvastatinului (4S). Am J Cardiol 1998;81: 333-5.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN şi colab.: Prevenirea primară a bolilor cardiovasculare cu atorvastatină în diabetul de tip 2 în studiul colaborativ asupra diabetului cu atorvastatină (CARDS): studiu multicentric randomizat controlat cu placebo. Lancet 2004;364:685-96.

Sever PS, Dahlof B, Poulter NR şi colab.: Prevenirea evenimentelor coronariene şi a accidentelor vasculare cerebrale cu atorvastatina la pacienţii hipertensivi care au concentraţii medii sau mai mici decât media de colesterol, în studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): Un control tricentric randomizat multicentric. Lancet 2003;361:1149-58.

Waters D: Lecţii din studiile de „regresie" a aterosclerozei coronariene. Cardiol Clin 1996;14:31-50.

Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, şi colab.: Efectele fluvastatinului asupra aterosclerozei coronariene la pacienţii cu creşteri uşoare până la moderate ale colesterolului (Studiul de lipoproteine şi ateroscleroză coronariană [LCAS]). Am J Cardiol 1997;80:278-86.

Superko HR, Krauss RM: Regresia bolii coronariene. Dovezi convingătoare pentru beneficiul managementului agresiv al lipoproteinelor. Circulation 1994;90:1056-69.

Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, şi colab.: Predicţia bolii coronariene din nivelurile de colesterol lipoprotein, trigliceride, lipoproteine (a), apolipoproteine AI şi B şi subfracţii de densitate HDL: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi (ARIC). Tiraj 2001;104:1108-13.

Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, Schlant RC: Măsurări ale lipidelor din sânge. Variaţii şi utilitate practică. JAMA 1992;267:1652-60.

Recomandări pentru utilizarea colesterolului seric, a colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare şi a nivelurilor de trigliceride ca teste de screening pentru prevenirea bolilor coronariene la adulţi. Colegiul American de Medici. Partea 1. Ann Intern Med 1996;124:515-7.

US Preventive Services Task Force: Ghid pentru servicii clinice de prevenire, ed. a 2-a. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion, US Government Printing Office, 1996.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH şi colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2004;350:1495-504.

MRC/BHF Heart Protection Studiu privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20.536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2002;360:7-22.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB şi colab: Pravastatina la persoanele în vârstă cu risc de boală vasculară (PROSPER): Un studiu controlat randomizat. Lancet 2002;360:1623-30.

Butowski PF, Winder AF: Practica dietetică de îngrijire uzuală, realizare şi implicaţii pentru medicaţie în managementul hipercolesterolemiei. Date de la Programul de clinici de lipide din Marea Britanie. Eur Heart J 1998;19:1328-33.

Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al: Efectele dietei şi ale exerciţiilor fizice la bărbaţi şi femei în postmenopauză cu niveluri scăzute de colesterol HDL şi niveluri ridicate de colesterol LDL. N Engl J Med 1998;339:12-20.

Sondajul National de Sanatate si Nutritie. http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm. Accesat pe 6 februarie 2006.

Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA: Concentraţiile serice ale colesterolului total şi conştientizarea, tratamentul şi controlul hipercolesterolemiei în rândul adulţilor din SUA: Constatări din Sondajul National de Sănătate şi Nutriţie, 1999 până în 2000. Circulation 2003;107:2185-9.

Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL: Hipertrigliceridemia ca factor de risc cardiovascular. Am J Cardiol 1998;81:7B-12B.

Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J şi colab.: Un studiu prospectiv al nivelului de trigliceride, al diametrului particulelor de lipoproteine cu densitate scăzută şi al riscului de infarct miocardic. JAMA 1996;276:882-8.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: Concentraţia de trigliceride şi boala cardiacă ischemică: o urmărire de opt ani în Studiul Copenhaga masculin. Tiraj 1998; 97:1029-36.

Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC şi colab.: Lipoproteine de înaltă densitate ca factor de protecţie împotriva bolilor coronariene. Studiul Framingham. Am J Med 1977;62:707-14.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ şi colab.: Colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate şi bolile cardiovasculare. Patru studii americane prospective. Circulation 1989;79:8-15.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN şi colab.: Implicaţii ale studiilor clinice recente pentru liniile directoare ale grupului III de tratament pentru adulţi din Programul naţional de educaţie pentru colesterol. Circulation 2004;110:227-39.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D şi colab.: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbaţii cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate.

Grupul de studiu al studiului privind intervenţia asupra colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate pentru afacerile veteranilor. N Engl J Med 1999;341:410-8.

Caplice NM, Panetta C, Peterson TE şi colab.: Lipoproteina (a) se leagă şi inactivează inhibitorul căii factorului tisular: o nouă legătură între lipoproteine şi tromboză. Blood 2001;98: 2980-7.

Brown BG, Zhao XQ, Chait A şi colab: Simvastatină şi niacină, vitamine antioxidante sau combinaţia pentru prevenirea bolilor coronariene. N Engl J Med 2001;345:1583-92.

Otvos JD, Cromwell W, Shalaurova I, Schaefer, EJ. Particulele LDL, dar nu colesterolul LDL, sunt foarte crescute în sindromul metabolic: rezultate din studiul Framingham Offspring. Tiraj 2003;108:740-1.

Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD: Dovezi pentru un nou mecanism patofiziologic pentru regresia bolii coronariene: modificări mediate de lipaza hepatică în densitatea LDL. Tiraj 1999;99:1959-64.

Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM: Concentraţia şi dimensiunea particulelor de lipoproteine cu densitate scăzută, determinate de spectroscopie de rezonanţă magnetică nucleară ca predictori ai bolilor cardiovasculare la femei. Tiraj 2002;106:1930-7.

Vakilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al: Relaţii între dimensiunea particulelor de lipoproteine cu densitate joasă, lipoproteinele plasmatice şi progresia bolii coronariene: Studiul de intervenţie în diabetul aterosclerozei (DAIS). Tiraj 2003;107:1733-7.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Efectul factorilor de risc potenţial modificabili asociaţi cu infarctul miocardic în 52 de ţări (studiul INTERHEART): studiu caz-control. Lancet 2004;364:937-52.

Ridker PM, Rifai N, Cook NR şi colab: Colesterolul non-HDL, apolipoproteinele AI şi B100, măsurile standard ale lipidelor, proporţiile lipidelor şi CRP ca factori de risc pentru boli cardiovasculare la femei. JAMA 2005;294:326-33.

Ridker PM, Rifai N, Clearfield M şi colab: Măsurarea proteinei C reactive pentru ţintirea terapiei cu statine în prevenirea primară a evenimentelor coronariene acute. N Engl J Med 2001;344:1959-65.

Criqui MH, Golomb BA: Aspecte epidemiologice ale anomaliilor lipidelor. Am J Med 1998;105:48S-57S.

Kinosian B, Glick H, Garland G: Colesterolul şi boala coronariană: Predicţia riscurilor în funcţie de niveluri şi rapoarte. Ann Intern Med 1994;121:641-7.

61a. Ridker PM, Rifai N, Cook NR şi colab: Colesterolul non-HDL, apolipoproteinele AI şi B100, măsurile standard ale lipidelor, proporţiile lipidelor şi CRP ca factori de risc pentru boli cardiovasculare la femei. JAMA 2005;294:326-33.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab.: Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA 2003;289:2560-72.

Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al: Risc rezidual pe parcursul vieţii pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale la femei şi bărbaţi de vârstă mijlocie: Studiul Framingham Heart. JAMA 2002;287:1003-10.

Cherry DK, Woodwell DA. Ancheta Națională de Asistenţă Medicală Ambulatorie: 2000 Rezumat. Adv Data 2002:1-32.

Fields LE, Burt VL, Cutler JA, şi colab.: Povara hipertensiunii adulte în Statele Unite 1999 până în 2000: un val în creştere. Hipertensiune arterială 2004;44:398-404.

Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB: Incidenţa hipertensiunii în studiul Framingham. Am J Pub Health 1988;78:676-9.

Whelton PK, He J, Appel LJ, et al: Prevenirea primară a hipertensiunii arteriale: consultanţă clinică şi de sănătate publică de la Programul naţional de educaţie pentru hipertensiune arterială. JAMA 2002;288:1882-8.

Hajjar I, Kotchen TA: Tendinţe în prevalenţă, conştientizare, tratament şi control al hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. JAMA 2003;290:199-206.

Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impactul hipertensiunii arteriale normale asupra riscului de boli cardiovasculare. N Engl J Med 2001;345:1291-7.

Vasan RS, Larson MG, Leip EP şi colab: Evaluarea frecvenţei progresiei la hipertensiune arterială la participanţii non-hipertensivi la Framingham Heart Study: Un studiu de cohortă. Lancet 2001;358:1682-6.

Stamler J, Stamler R, Neaton JD: Tensiunea arterială, riscurile sistolice şi diastolice şi cardiovasculare: date populaţiei din SUA. Arch Intern Med 1993;153:598-615.

Frost PH, Davis BR, Burlando . Circulation 1996;94:26-34.

Accident vascular cerebral şi boala coronariană în hipertensiunea uşoară: factori de risc şi valoarea tratamentului. Grupul de lucru al Consiliului de Cercetare Medicală. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:1565-70.

Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Protecţia cardiovasculară şi reducerea tensiunii arteriale: O meta-analiză. Lancet 2001;358: 1305-15.

Neal B, MacMahon S, Chapman N: Efectele inhibitorilor ACE, ale antagoniştilor de calciu şi ale altor medicamente care scad tensiunea arterială: rezultatele analizelor de ansamblu

proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Lancet 2000;356:1955-64.

Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Tensiunea arterială, accident vascular cerebral şi boală coronariană. Partea 2, Reduceri pe termen scurt ale tensiunii arteriale: Prezentare generală a studiilor randomizate de medicamente în contextul lor epidemiologic. Lancet 1990;335:827-38.

Ogden LG, He J, Lydick E, Whelton PK: Beneficiul absolut pe termen lung al scăderii tensiunii arteriale la pacienţii hipertensivi conform stratificării riscului JNC VI. Hipertensiune arterială 2000;35:539-43.

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Efectul agenţilor antihipertensivi asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană şi tensiune arterială normală: Studiul CAMELOT:

Un studiu randomizat controlat. JAMA 2004;292:2217-25.

Fox KM: Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienţilor cu boală coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul EUROPA). Lancet 2003;362:782-8.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J şi colab.: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med 2000;342:145-53.

2003 Societatea Europeană de Hipertensiune-Societatea Europeană de Cardiologie ghiduri pentru managementul hipertensiunii arteriale. J Hypertens 2003;21:1011-53.

Ghiduri clinice privind identificarea, evaluarea şi tratamentul supraponderalităţii şi obezităţii la adulţi—Raportul de dovezi. National Institutes of Health. Obes Res 1998;6 Suppl 2:51S-209S.

Grupul de cercetare colaborativ Trials of Hypertension Prevention: Efectele intervenţiei de scădere în greutate şi de reducere a sodiului asupra tensiunii arteriale şi incidenţei hipertensiunii arteriale la persoanele supraponderale cu tensiune arterială normală ridicată. Studiile de prevenire a hipertensiunii, faza II. Arch Intern Med 1997;157:657-67.

Whelton SP, Chin A, Xin X, He J: Efectul exerciţiilor aerobe asupra tensiunii arteriale: O meta-analiză a studiilor randomizate, controlate. Ann Intern Med 2002;136:493-503.

Xin X, He J, Frontini MG şi colab: Efectele reducerii alcoolului asupra tensiunii arteriale: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Hipertensiune arterială 2001;38:1112-7.

Havlik RJ, LaCroix AZ, Kleinman JC, et al: Terapia cu medicamente antihipertensive şi supravieţuirea în funcţie de statutul de tratament într-un studiu naţional. Hipertensiune arterială 1989;13:I28-32.

Rezultate majore la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat randomizaţi la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu faţă de diuretic: Tratamentul antihipertensiv şi de scădere a lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Turnbull F: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Lancet 2003;362:1527-35.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): Un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet 2002;359:995-1003.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST - articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii grup de lucru privind ghidurile de practică (Committee on the Untable Patients Management of Angina). J Am Coll Cardiol 2002;40:1366-74.

Levy D, Larson MG, Vasan RS şi colab.: Progresia de la hipertensiune la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA 1996;275: 1557-62.

Dargie HJ: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 2001;357:1385-90.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al: Efectul captoprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic: Rezultatele studiului de supravieţuire şi mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE.

N Engl J Med 1992;327:669-77.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH şi colab.: Linii directoare ACC/AHA pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: Rezumat executiv. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a Ghidurilor din 1995 pentru evaluarea şi gestionarea insuficienţei cardiace). J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13.

Controlul strict al tensiunii arteriale şi riscul de complicaţii macrovasculare şi microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. BMJ 1998;317:703-13.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH şi colab.: Progresia bolii cronice de rinichi: Rolul controlului tensiunii arteriale, proteinuriei şi inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei: o meta-analiză la nivel de pacient. Ann Intern Med 2003;139:244-52.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L şi colab.: Conservarea funcţiei renale la adulţii cu hipertensiune arterială şi diabet: o abordare consensuală. Grupul de lucru al comitetelor executive pentru hipertensiune arterială şi diabet al Fundaţiei Naţionale pentru Rinichi. Am J Kidney Dis 2000;36:646-61.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD şi colab.: Implicaţiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate ecocardiografic în Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990;322:1561-6.

Harjai KJ: Noi factori potenţiali de risc cardiovascular: hipertrofia ventriculară stângă, homocisteină, lipoproteine (a), trigliceride, stres oxidativ şi fibrinogen. Ann Intern Med 1999;131: 376-86.

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabet in the

Intervenţia losartan pentru reducerea punctului final în studiul hipertensiunii arteriale (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet 2002; 359:1004-10.

Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al: Reducerea riscului cardiovascular prin regresia markerilor electrocardiografici ai hipertrofiei ventriculare stângi de către inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei ramipril. Tiraj 2001;104:1615-21.

Levy D, Salomon M, D'Agostino RB şi colab: Implicaţiile prognostice ale caracteristicilor electrocardiografice iniţiale şi modificările lor în serie la subiecţii cu hipertrofie ventriculară stângă. Circulation 1994;90:1786-93.

Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C şi colab.: Semnificaţia prognostică a modificărilor seriale în masa ventriculară stângă în hipertensiunea esenţială. Circulation 1998;97:48-54.

Hyman DJ, Pavlik VN: Caracteristicile pacienţilor cu hipertensiune arterială necontrolată în Statele Unite. N Engl J Med 2001;345:479-86.

Cushman WC, Ford CE, Cutler JA şi colab.: Succesul şi predictorii controlului tensiunii arteriale în diverse setări din America de Nord: Tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). J Clin Hypertens (Greenwich) 2002;4:393-404.

Fumatul de ţigări printre adulţi—Statele Unite, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:509-13.

Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL şi colab.: Fumatul de ţigări şi progresia aterosclerozei: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi (ARIC). JAMA 1998;279:119-24.

Waters D, Lesperance J, Gladstone P şi colab.: Efectele fumatului de ţigară asupra evoluţiei angiografice a aterosclerozei coronariene: un studiu secundar de intervenţie a aterosclerozei coronariene în Canada (CCAIT). Grupul de studiu CCAIT. Circulation 1996;94:614-21.

Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al: Fumatul şi riscul de infarct miocardic la femei şi bărbaţi: Studiu longitudinal al populaţiei. BMJ 1998;316:1043-7.

Wells AJ: Fumatul pasiv ca cauză a bolilor de inimă. J Am Coll Cardiol 1994;24:546-54.

Glantz SA, Parmley WW: Fumatul pasiv şi bolile de inimă: mecanisme şi risc. JAMA 1995;273:1047-53.

Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE şi colab.: Un studiu prospectiv al fumatului pasiv şi al bolii coronariene. Circulation 1997;95:2374-9.

Studiu de intervenţie cu factori de risc multipli: modificări ale factorilor de risc şi rezultate ale mortalităţii. Grupul de Cercetare Trial de Intervenţie cu Factori de Risc Multiple. JAMA 1982;248:1465-77.

Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P: Efectul intervenţiei dietei şi fumatului asupra incidenţei bolii coronariene: Raport de la grupul de studiu Oslo al unui studiu randomizat la bărbaţi sănătoşi. Lancet 1981;2:1303-10.

Beneficiile pentru sănătate ale renunţării la fumat: un raport al chirurgului general. Washington, DC: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică din SUA, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, Office on Smoking and Health, 1990.

Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, et al: Fumatul curent, renunţarea la fumat şi riscul de moarte subită cardiacă la pacienţii cu boală coronariană. Arch Intern Med 2003; 163:2301-5.

van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, et al: Renunţarea la fumat reduce mortalitatea după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian: un studiu de urmărire pe 20 de ani. J Am Coll Cardiol 2000;36:878-83.

Hasdai D, Garratt KN, Grill DE şi colab.: Efectul statutului de fumat asupra rezultatului pe termen lung după revascularizarea coronariană percutanată de succes. N Engl J Med 1997;336:

755-61.

Ayanian JZ, Cleary PD: Riscurile percepute de boli de inimă şi cancer în rândul fumătorilor de ţigări. JAMA 1999;281:1019-21.

Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al: Ghidurile AHA pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare şi a accidentului vascular cerebral: Actualizare 2002: Ghidul grupului de consens pentru reducerea cuprinzătoare a riscului pentru pacienţii adulţi fără boli coronariene sau alte boli vasculare aterosclerotice. Comitetul de coordonare şi consultanţă ştiinţifică al Asociaţiei Americane a Inimii. Circulation 2002;106:388-91.

Coleman T: ABC-ul renunţării la fumat: Utilizarea de sfaturi simple şi suport comportamental. BMJ 2004;328:397-9.

McGinnis JM, Foege WH: Cauzele reale de deces în Statele Unite. JAMA 1993;270:2207-12.

Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, şi colab: Consumul de fructe şi legume în raport cu riscul de accident vascular cerebral ischemic. JAMA 1999;282:1233-9.

Ness AR, Powles JW: Fructe şi legume şi boli cardiovasculare: O revizuire. Int J Epidemiol 1997;26:1-13.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL şi colab: Dieta mediteraneană, factorii de risc tradiţionali şi rata complicaţiilor cardiovasculare după infarctul miocardic: Raportul final al studiului Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779-85.

Hu FB, Willett WC: Diete optime pentru prevenirea bolilor coronariene. JAMA 2002;288:2569-78.

Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA şi colab.: Răspunsurile plasmatice ale lipidelor şi lipoproteinelor la grăsimile alimentare şi colesterolul: o metaanaliză. Am J Clin Nutr 1997;65:1747-64.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, şi colab.: Aportul de grăsimi dietetice şi riscul de boală coronariană la femei. N Engl J Med 1997;337:1491-9.

Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ: Efectele diferitelor forme de grăsimi hidrogenate alimentare asupra nivelurilor de colesterol seric ale lipoproteinelor. N Engl J Med 1999;340:1933-40.

Ascherio A, Katan MB, Zock PL şi colab.: Acizi graşi trans şi boala coronariană. N Engl J Med 1999;340:1994-8.

Mensink RP, Katan MB: Efectul unei diete îmbogăţite cu acizi graşi mononesaturaţi sau polinesaturaţi asupra nivelurilor de colesterol de lipoproteine cu densitate scăzută şi cu densitate mare la femei şi bărbaţi sănătoşi. N Engl J Med 1989;321:436-41.

Hu FB, van Dam RM, Liu S: Dieta şi riscul de diabet de tip II: Rolul tipurilor de grăsimi şi carbohidraţi. Diabetologia 2001;44:805-17.

Dayton S, Pearce M, Hashimoto S: Un studiu controlat al unei diete bogate în grăsimi nesaturate în prevenirea complicaţiilor aterosclerozei. Circulaţie 1969;40:1-63.

Turpeinen O: Efectul dietei de scădere a colesterolului asupra mortalităţii cauzate de bolile coronariene şi alte cauze. Circulaţie 1979;59:1-7.

Leren P: Studiul dietă-inima de la Oslo: raport de unsprezece ani. Circulation 1970;42:935-42.

Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C şi colab: Impactul exerciţiului fizic intens şi al dietei cu conţinut scăzut de grăsimi asupra formării vaselor colaterale în angina pectorală stabilă şi boala coronariană confirmată angiografic. Am J Cardiol 1995;76: 771-5.

Blankenhorn DH, Johnson RL, Mack WJ, et al:. Influenţa dietei asupra apariţiei de noi leziuni în arterele coronare umane. JAMA 1990;263:1646-52.

Watts GF, Lewis B, Brunt JN şi colab.: Efecte asupra bolii coronariene a dietei hipolipemiante sau a dietei plus colestiramină, în Studiul de regresie a aterosclerozei St Thomas (STARS). Lancet 1992;339:563-9.

Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW şi colab.: Pot schimba stilul de viaţă să inverseze boala coronariană? Procesul inimii stilului de viaţă. Lancet 1990;336:129-33.

Marckmann P, Gronbaek M: Consumul de peşte şi mortalitatea bolii coronariene: O revizuire sistematică a studiilor prospective de cohortă: Eur J Clin Nutr 1999;53:585-90.

Suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi vitamina E după infarct miocardic: rezultatele

Procesul GISSI-Prevenzione. Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardic. Lancet 1999;354:447-55.

Chahoud G, Aude YW, Mehta JL: Recomandări dietetice în prevenirea şi tratamentul bolii coronariene: Avem încă dieta ideală? Am J Cardiol 2004;94:1260-7.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Consumul de peşte, ulei de peşte, acizi graşi omega-3 şi boli cardiovasculare. Circulation 2002;106:2747-57.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF şi colab.: Efectele modificărilor aportului de grăsimi, peşte şi fibre asupra morţii şi a reinfarctului miocardic: studiu de dietă şi reinfarct (DART). Lancet 1989;2:757-61.

Albert CM, Campos H, Stampfer MJ şi colab: Nivelurile sanguine ale acizilor graşi n-3 cu lanţ lung şi riscul de moarte subită. N Engl J Med 2002;346:1113-8.

Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al: Un studiu prospectiv al încărcăturii glicemice alimentare, aportului de carbohidraţi şi riscului de boală coronariană la femeile din SUA. Am J Clin Nutr 2000;71:1455-61.

Foster GD, Wyatt HR, Hill JO şi colab.: Un studiu randomizat al unei diete cu conţinut scăzut de carbohidraţi pentru obezitate. N Engl J Med 2003;348: 2082-90.

Bravata DM, Sanders L, Huang J şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa dietelor sărace în carbohidraţi: O revizuire sistematică. JAMA 2003;289: 1837-50.

Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al: Prevenirea primară a bolii coronariene la femei prin dietă şi stil de viaţă. N Engl J Med 2000;343:16-22.

Miettinen TA, Strandberg TE: Implicaţiile rezultatelor recente ale prevenţiei primare multifactoriale pe termen lung a bolilor cardiovasculare. Ann Med 1992;24:85-9.

Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al: Modificări intensive ale stilului de viaţă pentru inversarea bolii coronariene. JAMA 1998;280: 2001-7.

Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al: Mersul pe jos în comparaţie cu exerciţiul viguros pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la femei. N Engl J Med 2002;347:716-25.

Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, et al: Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. JAMA 2002;288:1994-2000.

Bijnen FC, Caspersen CJ, Feskens EJ şi colab: Activitatea fizică şi mortalitatea pe 10 ani din cauza bolilor cardiovasculare şi toate cauzele: Studiul Zutphen Elderly. Arch Intern Med 1998;158: 1499-505.

Leon AS, Connett J, Jacobs DR, Jr., Rauramaa R: Nivelurile de activitate fizică în timpul liber şi riscul de boală coronariană şi deces: Trialul de intervenţie cu factori de risc multiplu. JAMA 1987;258:2388-95.

Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA: Reabilitare cardiacă după infarct miocardic: Experienţă combinată a studiilor clinice randomizate. JAMA 1988;260:945-50.

O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al: O prezentare generală a studiilor randomizate de reabilitare cu exerciţii fizice după infarctul miocardic. Circulation 1989;80:234-44.

Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al: Diverse intensităţi ale activităţii fizice în timpul liber la pacienţii cu boală coronariană: Efecte asupra fitnessului cardiorespirator şi progresia leziunilor aterosclerotice coronariene. J Am Coll Cardiol 1993;22: 468-77.

Thompson PD, Buchner D, Pina IL şi colab.: Exerciţiu şi activitate fizică în prevenirea şi tratamentul bolii cardiovasculare aterosclerotice: o declaraţie a Consiliului pentru cardiologie clinică (Subcomitetul pentru exerciţiu, reabilitare şi prevenire) şi Consiliul pentru nutriţie, activitate fizică şi metabolism (Subcomitet pentru activitate fizică). Tiraj 2003;107:3109-16.

Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al: Activitatea fizică şi sănătatea publică: O recomandare de la Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor şi Colegiul American de Medicină Sportivă. JAMA 1995;273:402-7.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA. Apelul chirurgului general la acţiune pentru a preveni şi a reduce excesul de greutate şi obezitatea, 2001. Rockville, MD: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică, Biroul Chirurgului General, 2001.

Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al: Epidemiile continue de obezitate şi diabet în Statele Unite. JAMA 2001;286:1195-200.

Christou DD, Gentile CL, DeSouza CA, et al: Grasimea este un predictor mai bun al profilului factorului de risc al bolilor cardiovasculare decat fitnessul aerobic la barbatii sanatosi. Tiraj 2005;111: 1904-14.

Morris J, Heady J, Raffle P: Boala coronariană şi activitatea fizică la locul de muncă. Lancet 1953;2:1053-57; 1111-20.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C şi colab: Efectul pierderii în greutate şi al modificărilor stilului de viaţă asupra markerilor inflamatori vasculari la femeile obeze: un studiu randomizat. JAMA 2003;289:1799-804.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalenţa sindromului metabolic în rândul adulţilor din SUA: Constatări ale celui de-al treilea Sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei. JAMA 2002;287: 356-9.

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A şi colab.: Sindromul metabolic: o perspectivă cuprinzătoare bazată pe interacţiunile dintre obezitate, diabet şi inflamaţie. Tiraj 2005;111: 1448-54.

Alberti KG, Zimmet PZ: Definiţia, diagnosticul şi clasificarea diabetului zaharat şi a complicaţiilor acestuia. Partea 1: Diagnosticul şi clasificarea diabetului zaharat Raport provizoriu al unei consultaţii OMS. Diabet Med 1998;15:539-53.

Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996;334:952-7.

Festa A, D'Agostino R, Jr., Rich SS, şi colab.: Promoter (4G/5G) genotipul inhibitorului de activator de plasminogen-1 şi nivelurile de inhibitor de activator de plasminogen-1 la negri, hispanici şi albi non-hispanici: Studiul asupra aterosclerozei rezistenţei la insulină. Circulation 2003;107:2422-7.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA şi colab.: Sindromul metabolic şi mortalitatea totală şi bolile cardiovasculare la bărbaţii de vârstă mijlocie. JAMA 2002;288:2709-16.

Malik S, Wong ND, Franklin SS şi colab.: Impactul sindromului metabolic asupra mortalităţii cauzate de bolile coronariene, bolile cardiovasculare şi toate cauzele la adulţii din Statele Unite. Circulation 2004;110:1245-50.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Intervenţie multifactorială şi boli cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Mazzone T: Strategii în studiile clinice în curs de desfăşurare pentru a reduce bolile cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat şi rezistenţă la insulină. Am J Cardiol 2004;93:27C-31C.

Mohanty P, Aljada A, Ghanim H şi colab: Dovezi pentru un efect antiinflamator puternic al rosiglitazonei. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2728-35.

Lithell HO: Hiperinsulinemie, rezistenţă la insulină şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Am J Hypertens 1996;9:150S-4S.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Implicaţiile globale şi societale ale epidemiei de diabet. Nature 2001;414:782-7.

Ho JE, Paultre F, Mosca L: Este diabetul zaharat un risc de boală cardiovasculară echivalent pentru accident vascular cerebral fatal la femei? Date din proiectul Women's Pooling. Stroke 2003;34:2812-6.

Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH şi colab.: Amploarea şi determinanţii bolii coronariene în diabetul zaharat cu debut juvenil, independent de insulină. Am J Cardiol 1987;59:750-5.

Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H: Efectul independent al diabetului zaharat de tip 2 asupra bolii cardiace ischemice, accident vascular cerebral şi deces: un studiu bazat pe populaţie pe 13.000 de bărbaţi şi femei cu 20 de ani de urmărire. Arch Intern Med 2004;164:1422-6.

Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD şi colab.: Impactul diabetului zaharat şi al infarctului miocardic anterior asupra supravieţuirii pe termen lung: urmărirea mortalităţii pe 25 de ani a persoanelor supuse screeningului primar al studiului de intervenţie cu factori de risc multiplu. Arch Intern Med 2004;164:1438-43.

Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM şi colab: Risc crescut de boală cardiovasculară înainte de diagnosticul clinic al diabetului de tip 2. Diabetes Care 2002;25:1129-34.

Garg A, Grundy SM: Managementul dislipidemiei în NIDDM. Diabetes Care 1990;13:153-69.

Tarnow L, Rossing P, Gall MA şi colab: Prevalenţa hipertensiunii arteriale la pacienţii diabetici înainte şi după JNC-V. Diabetes Care 1994;17:1247-51.

Klein R. Hiperglicemia şi bolile microvasculare şi macrovasculare în diabet. Diabetes Care 1995;18:258-68.

Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al: Terapia intensivă a diabetului şi grosimea intima-media carotidiană în diabetul zaharat de tip 1. N Engl J Med 2003;348:2294-303.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY şi colab.: Tratamentul intensiv al diabetului şi bolile cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. N Engl J Med 2005;353:2643-53.

Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparaţie cu tratamentul convenţional şi riscul de complicaţii la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). Lancet 1998;352: 837-53.

Yudkin JS. Cum putem prelungi cel mai bine viaţa? Beneficiile reducerii factorului de risc coronarian la subiecţii non-diabetici şi diabetici. BMJ 1993;306:1313-8.

Mogensen CE. Combinaţia de hipertensiune arterială şi glucoză în diabetul de tip 2: dublu pericol. Studiul britanic arată efecte clare ale tratamentului, în special reducerea tensiunii arteriale. BMJ 1998;317:693-4.

Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru testarea efortului: rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Fortul operativ al Asociaţiei Americane a Inimii privind ghidurile de practică (Comitetul pentru testarea la efort). Circulation 1997;96:345-54.

Conferinţă de dezvoltare consens privind diagnosticul bolii coronariene la persoanele cu diabet: 10-11 februarie 1998, Miami, Florida. Asociaţia Americană de Diabet. Diabetes Care 1998;21:1551-9.

Maclure M. Demonstrarea meta-analizei deductive: aportul de etanol şi riscul de infarct miocardic. Epidemiol Rev 1993;15:328-51.

Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL şi colab.: Consum moderat de alcool, niveluri crescute de lipoproteine de înaltă densitate şi subfracţii ale acesteia şi risc scăzut de infarct miocardic. N Engl J Med 1993;329:1829-34.

Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Consumul anterior de alcool şi mortalitatea în urma infarctului miocardic acut. JAMA 2001;285:1965-70.

Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J: Consumul de alcool şi riscul de accident vascular cerebral: o meta-analiză. JAMA 2003;289:579-88.

Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ: Consum moderat de alcool şi risc scăzut de boală coronariană: meta-analiză a efectelor asupra lipidelor şi a factorilor hemostatici. BMJ 1999;319:1523-8.

Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W: Efectul consumului de alcool asupra markerilor sistemici ai inflamaţiei. Lancet 2001;357:763-7.

Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM: Consumul de alcool şi concentraţia plasmatică a proteinei C reactive. Tiraj 2003; 107:443-7.

Langer RD, Criqui MH, Reed DM: Lipoproteinele şi tensiunea arterială ca căi biologice pentru efectul consumului moderat de alcool asupra bolii coronariene. Tiraj 1992;85: 910-5.

Pai JK, Hankinson SE, Thadhani R, Rifai N, Pischon T, Rimm EB: Consum moderat de alcool şi niveluri mai scăzute de markeri inflamatori la bărbaţi şi femei din SUA. Ateroscleroza 2005.

Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB şi colab.: Consumul de alcool şi factorii hemostatici: analiza cohortei Framingham Offspring. Circulation 2001;104:1367-73.

Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflamaţie şi ateroscleroză. Circulation 2002;105:1135-43.

Strong JP, Malcom GT, McMahan CA şi colab.: Prevalenţa şi amploarea aterosclerozei la adolescenţi şi adulţi tineri: Implicaţii pentru prevenirea determinanţilor patobiologici ai aterosclerozei în studiul pentru tineret. JAMA 1999; 281:727-35.

Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE şi colab.: Biomarkeri plasmatici stabiliţi şi emergenti în predicţia primelor evenimente aterotrombotice. Tiraj 2004;109:IV6-19.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. Proteina C reactivă şi alţi markeri ai inflamaţiei în predicţia bolilor cardiovasculare la femei. N Engl J Med 2000;342: 836-43.

Koenig W, Sund M, Frohlich M, şi colab.: Proteina C-reactivă, un marker sensibil al inflamaţiei, prezice riscul viitor de boală coronariană la bărbaţii de vârstă mijlocie iniţial sănătoşi: Rezultatele din MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.93.

Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al: proteina C-reactivă şi alţi markeri circulanţi ai inflamaţiei în predicţia bolii coronariene. N Engl J Med 2004;350:1387-97.

Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR: Relaţia nivelurilor de proteină C-reactivă cu mortalitatea totală şi cardiovasculară la femeile în vârstă din SUA. Am J Med 2003;114:199-205.

Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, şi colab: Generarea locală de proteină C reactivă în grefele de bypass venoase ale arterei coronare bolnave şi ţesutul vascular normal. Tiraj 2003;108: 1428-31.

Calabro P, Willerson JT, Yeh ET: Citokinele inflamatorii au stimulat producţia de proteină C reactivă de către celulele musculare netede ale arterei coronare umane. Tiraj 2003;108:1930-2.

Ridker PM, Rifai N, Rose L şi colab.: Comparaţie a nivelului de colesterol al proteinei C reactive şi al lipoproteinelor cu densitate joasă în predicţia primelor evenimente cardiovasculare. N Engl J Med 2002; 347:1557-65.

Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM: Concentraţia plasmatică a proteinei C reactive şi scorul de risc de boală coronariană Framingham calculat. Tiraj 2003;108:161-5.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: proteina C-reactivă, sindromul metabolic şi riscul de evenimente cardiovasculare incidente: o urmărire de 8 ani a 14.719 femei americane sănătoase iniţial. Circulation 2003;107(3):391-7.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ şi colab.: Inflamaţie, aspirină şi riscul bolilor cardiovasculare la bărbaţii aparent sănătoşi. N Engl J Med 1997;336:973-9.

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al: Inflamaţie, pravastatina şi riscul de evenimente coronariene după infarct miocardic la pacienţii cu niveluri medii de colesterol. Investigatorii Colesterol şi evenimente recurente (CARE). Circulation 1998;98: 839-44.

Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor proteinei C reactive: Evaluarea inflamaţiei cu pravastatina/CRP (PRINCE): un studiu randomizat şi un studiu de cohortă. JAMA 2001;286:64-70.

Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM: Nivelurile de proteină C-reactivă în rândul femeilor din diferite grupuri etnice care trăiesc în Statele Unite (din Studiul privind sănătatea femeilor). Am J Cardiol 2004;93:1238-42.

Khera A, McGuire DK, Murphy SA şi colab: Diferenţele de rasă şi de gen în nivelurile proteinei C-reactive. J Am Coll Cardiol 2005;46:464-9.

Ridker PM: Rosuvastatina în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare în rândul pacienţilor cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de joasă densitate şi proteină C reactivă de înaltă sensibilitate: Motivaţia şi designul studiului JUPITER. Tiraj 2003;108:2292-7.

Homocisteina şi riscul de boală cardiacă ischemică şi accident vascular cerebral: o meta-analiză. JAMA 2002;288:2015-22.

Rimm EB, Willett WC, Hu FB şi colab: Folaţi şi vitamina B6 din dietă şi suplimente în legătură cu riscul de boală coronariană în rândul femeilor. JAMA 1998;279:359-64.

Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J şi colab.: Aportul scăzut de acid folic din dietă este asociat cu o incidenţă excesivă a evenimentelor coronariene acute: Studiul factorului de risc al bolilor cardiace ischemice Kuopio. Circulation 2001;103:2674-80.

Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, şi colab: Cerinţe de vitamine pentru tratamentul hiperhomocisteinemiei la om. J Nutr 1994;124:1927-33.

Schnyder G, Roffi M, Flammer Y şi colab.: Efectul terapiei de scădere a homocisteinei cu acid folic, vitamina B12 şi vitamina B6 asupra rezultatului clinic după intervenţia coronariană percutanată: Studiul Swiss Heart: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;288:973-9.

Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, et al: Prevenirea secundară cu acid folic: Efecte asupra rezultatelor clinice. J Am Coll Cardiol 2003;41:2105-13.

Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al: Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 2004; 350:2673-81.

Wilson PW: Homocisteina şi boala coronariană: Cât de mare este pericolul? JAMA 2002;288:2042-3.

Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, dieta şi boli cardiovasculare: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Comitetul de nutriţie, Asociaţia Americană a Inimii. Circulation 1999;99:178-82.

Poon M, Zhang X, Dunsky KG şi colab.: Apolipoprotein (a) induce activitate chemotactică a monocitelor în celulele endoteliale vasculare umane. Circulation 1997;96:2514-9.

Hobbs HH, White AL: Lipoprotein(a): Intrigi şi perspective. Curr Opin Lipidol 1999;10:225-36.

Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoproteina (a) şi boala coronariană: Meta-analiză a studiilor prospective. Tiraj 2000; 102:1082-5.

Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al: Utilizarea unui material de referinţă propus de Federaţia Internaţională de Chimie Clinică şi Medicină de Laborator pentru a evalua metodele analitice pentru determinarea lipoproteinei plasmatice (a). Clin Chem 2000;46:1956-67.

Kronenberg F: Epidemiologia, patofiziologia şi implicaţiile terapeutice ale lipoproteinei (a) în bolile de rinichi. Expert Rev Cardiovasc Ther 2004;2:729-43.

Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoproteină, boli vasculare şi mortalitate la vârstnici. N Engl J Med 2003;349:2108-15.

Vaughan DE: PAI-1 şi aterotromboza. J Thromb Haemost 2005;3:1879-83.

Eren M, Painter CA, Atkinson JB şi colab.: tromboză arterială coronariană spontană dependentă de vârstă la şoarecii transgenici care exprimă o formă stabilă de inhibitor-1 al activatorului de plasminogen uman. Tiraj 2002;106:491-6.

Raghunath PN, Tomaszewski JE, Brady ST şi colab.: Sistemul activator al plasminogenului în ateroscleroza coronariană umană. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1432-43.

Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, et al: Localizarea şi producerea inhibitorului de activator al plasminogenului-1 în arterele umane sănătoase şi aterosclerotice. Arterioscler Thromb 1993;13:1090-100.

Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR şi colab.: tip crescut

1 expresie a genei inhibitoare a activatorului de plasminogen în arterele umane aterosclerotice. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:6998-7002.

Hamsten A, Wiman B, de Faire U, Blomback M: Niveluri plasmatice crescute ale unui inhibitor rapid al activatorului de plasminogen tisular la tinerii supraviețuitori ai infarctului miocardic. N Engl J Med 1985;313:1557-63.

Thogersen AM, Jansson JH, Boman K şi colab.: Niveluri ridicate de inhibitor al activatorului de plasminogen şi niveluri de activator de plasminogen tisular în plasmă preced un prim infarct miocardic acut atât la bărbaţi, cât şi la femei: dovezi pentru sistemul fibrinolitic ca factor de risc primar independent. Circulation 1998;98:2241-7.

Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM şi colab: Efectele ramiprilului asupra echilibrului fibrinolitic plasmatic la pacienţii cu infarct miocardic anterior acut. Anchetatorii studiului HEART. Circulation 1997;96:442-7.

Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH şi colab.: Efectul activării şi inhibării sistemului renină-angiotensină asupra PAI-1 plasmatică. Hypertension 1998;32:965-71.

Folsom AR, Aleksic N, Park E şi colab.: Studiu prospectiv al factorilor fibrinolitici şi al bolii coronariene incidente: Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi (ARIC). Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:611-7.

Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G: Măsurarea fibrinogenului plasmatic pentru a prezice accidentul vascular cerebral şi infarctul miocardic: o actualizare. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1368-77.

Ernst E, Resch KL: Fibrinogenul ca factor de risc cardiovascular: o meta-analiză şi o revizuire a literaturii. Ann Intern Med 1993;118:956-63.

Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J: Bezafibrat la bărbaţii cu boală arterială a extremităţilor inferioare: studiu controlat randomizat. BMJ 2002;325:1139.

Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al: Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: Identificarea pacientului cu risc ridicat pentru prevenirea primară: teste noninvazive ale poverii aterosclerotice: Writing Group III. Tiraj 2000; 101:e16-22.

Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D şi colab.: Detectarea, conştientizarea şi tratamentul bolii arteriale periferice în asistenţa primară. JAMA 2001;286:1317-24.

Fung Y: Fluxul sanguin în artere: undele de presiune şi viteză în arterele mari şi efectele neuniformităţii geometrice. În biodinamică: circulaţie. New York, Springer-Verlag, 1984.

Ouriel K, Zarins CK: Presiunea Doppler la gleznă: o evaluare a trei metode de exprimare. Arch Surg 1982;117:1297-300.

Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT: Măsurătorile presiunii sistolice ale gleznei în boala arterială care afectează extremităţile inferioare. Br J Surg 1969;56:676-9.

McDermott MM, Liu K, Criqui MH şi colab.: Indexul gleznei-brahial şi boala cardiacă şi carotidiană subclinice: Studiul multietnic al aterosclerozei. Am J Epidemiol 2005;162:33-41.

Hiatt W: Tratamentul medical al bolii arteriale periferice şi al claudicaţiei. N Engl J Med 2001;344:1608-21.

Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al: Mortalitatea pe o perioadă de 10 ani la pacienţii cu boală arterială periferică. N Engl J Med1992;326:381-6.

Blankenhorn DH, Stern D: Calcificarea arterelor coronare. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1959;81: 772-7.

Frink RJ, Achor RW, Brown AL, Jr., şi colab.: Semnificaţia calcifierii arterelor coronare. Am J Cardiol 1970;26: 241-7.

McCarthy JH, Palmer FJ: Incidenţa şi semnificaţia calcificării arterei coronare. Br Heart J 1974;36:499-506.

Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ şi colab: Cuantificarea calciului arterei coronare folosind tomografie computerizată ultrarapidă. J Am Coll Cardiol 1990;15:827-32.

Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD şi colab.: Definiţia neinvazivă a bolii coronariene anatomice prin scanare tomografică computerizată ultrarapidă: un studiu de comparaţie patologică cantitativă. J Am Coll Cardiol 1992;20:1118-26.

Mautner SL, Mautner SL, Froehlich J, şi colab.: Boala arterei coronare: Predicţie cu CT cu fascicul de electroni in vitro. Radiologie 1994;192:625-30.

Rumberger JA, Schwartz RS, Simons DB, et al: Relaţia calciului coronarian determinată prin tomografie computerizată cu fascicul de electroni şi îngustarea lumenului determinată prin autopsie. Am J Cardiol 1994;73:1169-73.

Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A şi colab.: Calcificarea arterială şi nu stenoza lumenului este foarte corelată cu sarcina plăcii aterosclerotice la om: un studiu histologic al 723 de segmente de artere coronare folosind metodologia nondecalcifying. J Am Coll Cardiol 1998;31:126-33.

Raggi P, Callister TQ, Cooil B şi colab.: Identificarea pacienţilor cu risc crescut de prim infarct miocardic acut neprevăzut prin tomografie computerizată cu fascicul de electroni. Tiraj 2000; 101:850-5.

Wayhs R, Zelinger A, Raggi P: Scorurile ridicate de calciu în arterele coronare prezintă un risc extrem de ridicat pentru evenimente grele. J Am Coll Cardiol 2002;39:225-30.

Kalia NK, Miller LG, Nasir K şi colab: Vizualizarea calciului coronarian este asociată cu îmbunătăţiri ale aderenţei la terapia cu statine. Atherosclerosis 2005 Jul 25;[epub ahead of print].

Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G şi colab.: Calciul coronarian detectat prin tomografie computerizată ultrarapidă reflectă extinderea angiografică a aterosclerozei arteriale coronariene. Am J Cardiol 1994; 74:1272-4.

Stanford W, Thompson BH: Imagistica calcificării arterei coronare. Importanţa sa în evaluarea bolii aterosclerotice. Radiol Clin North Am 1999;37:257-72.

O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al: Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association Document de consens privind tomografia computerizată cu fascicul de electroni pentru diagnosticul şi prognosticul bolii coronariene. Circulation 2000;102:126-40.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A şi colab.: Grosimea intimală plus medială a peretelui arterial: O măsurare directă cu imagistica cu ultrasunete. Circulation 1986;74:1399-406.

Poderos P: Grosimea intimă-media: indicator al riscului cardiovascular şi măsură a gradului de ateroscleroză. Vasc Med 2004;9:46-54.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA şi colab: Intima şi grosimea mediei arterei carotide ca factor de risc pentru infarctul miocardic şi accident vascular cerebral la adulţii în vârstă. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340:14-22.

Poli A, Tremoli E, Colombo A şi colab: Măsurarea ultrasonografică a grosimii peretelui arterei carotide comune la pacienţii hipercolesterolemici. Un nou model pentru cuantificarea şi urmărirea aterosclerozei preclinice la subiecţii umani vii. Atherosclerosis 1988;70:253-61.

Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH şi colab.: Hipertensiune arterială sistolică izolată şi boli cardiovasculare subclinice la vârstnici. Constatările iniţiale din Studiul de Sănătate Cardiovasculară. JAMA 1992;268:1287-91.

Bonithon-Kopp C, Jouven X, Taquet A, Touboul PJ şi colab.: Ateroscleroza carotidiană precoce la femeile sănătoase de vârstă mijlocie: un studiu de urmărire. Stroke 1993;24:1837-43.

Burke GL, Evans GW, Riley WA şi colab: Grosimea peretelui arterial este asociată cu boli cardiovasculare prevalente la adulţii de vârstă mijlocie. Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi (ARIC). Stroke 1995;26:386-91.

Crouse JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG: Asocierea bolii coronariene cu îngroşarea intimal-medială specifică segmentului a arterei carotide extracraniene. Tiraj 1995; 92:1141-7.

de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, şi colab.: Evaluarea cu ultrasunete în modul B a efectului tratamentului cu pravastatina asupra pereţilor arterei carotide şi femurale şi corelaţiile sale cu constatările arteriografice coronariene: Un raport al studiului de evaluare a statinelor de regresie a creşterii (REGRESS). J Am Coll Cardiol 1998;31:1561-7.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ şi colab: Grosimea intima-media carotidă comună şi riscul de accident vascular cerebral şi infarct miocardic: Studiul Rotterdam. Circulation 1997;96:1432-7.

Hodis HN, Mack WJ, LaBree L şi colab.: Rolul grosimii intima-media arterială carotidă în prezicerea evenimentelor coronariene clinice. Ann Intern Med 1998;128:262-9.

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, şi colab: Asocierea incidenţei bolii coronariene cu grosimea peretelui arterial carotidian şi factorii de risc majori: Studiul de risc de ateroscleroză în comunităţi (ARIC), 1987-1993. Am J Epidemiol 1997; 146:483-94.

Bernard S, Serusclat A, Targe F şi colab: Valoarea predictivă incrementală a ultrasonografiei carotide în evaluarea riscului coronarian într-o cohortă de subiecţi diabetici de tip 2 asimptomatici. Diabetes Care 2005;28:1158-62.

Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN: Influenţa modificării stilului de viaţă asupra progresiei aterosclerotice determinată de modificarea ultrasonografică a grosimii carotidei intimamedia comune. Am J Clin Nutr 1997;65:1000-4.

Furberg CD, Adams HP, Jr, Applegate WB şi colab: Efectul lovastatinei asupra aterosclerozei carotide precoce şi a evenimentelor cardiovasculare. Grupul de cercetare pentru studiul progresiei arterei carotide asimptomatice (ACAPS). Circulation 1994;90:1679-87.

Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): Un studiu preventiv primar bazat pe populaţie al efectului scăderii LDL asupra progresiei aterosclerotice în arterele carotide şi femurale. Circulation 1995;92:1758-64.

Simon A, Gariepy J, Levenson J: [Există un viitor clinic pentru măsurarea ecografică a grosimii mediilor intime?]. Presse Med 1999;28:1021-2.

Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al: Capacitatea de exerciţiu şi riscul de deces la femei: Proiectul St James Women Take Heart. Tiraj 2003;108:1554-9.

Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al: Relaţia dintre fitness cardiorespirator scăzut şi mortalitate la bărbaţii cu greutate normală, supraponderali şi obezi. JAMA 1999;282:1547-53.

Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL şi colab: Fitness-ul fizic ca predictor al mortalităţii cardiovasculare la bărbaţii asimptomatici din America de Nord. Studiul de urmărire a mortalităţii din clinicile de cercetare a lipidelor. N Engl J Med 1988;319:1379-84.

Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P: Consiliul Asociaţiei Americane a Inimii pentru Cardiologie Clinică, Subcomitetul pentru exerciţii fizice, reabilitare cardiacă şi prevenire. Testarea la efort la adulţi asimptomatici: o declaraţie pentru profesionişti de la Consiliul American Heart Association pentru Cardiologie Clinică, Subcomitetul pentru exerciţii fizice, reabilitare cardiacă şi prevenire. Tiraj 2005; 112:771-6.

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J: Impactul factorilor psihologici asupra patogenezei bolilor cardiovasculare şi implicaţii pentru terapie. Tiraj 1999;99:2192-217.

Rugulies R: Depresia ca predictor pentru boala coronariană. O revizuire şi meta-analiză. Am J Prev Med 2002; 23:51-61.

Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al: Epidemiologia, patofiziologia şi managementul factorilor de risc psihosocial în practica cardiacă: domeniul emergent al cardiologiei comportamentale. J Am Coll Cardiol 2005;45: 637-51.

Albert CM, Chae CU, Rexrode KM şi colab: Anxietate fobică şi risc de boală coronariană şi moarte subită cardiacă la femei. Tiraj 2005;111:480-7.

Steptoe A, Marmot M: Rolul căilor psihobiologice în inegalităţile socio-economice în riscul bolilor cardiovasculare. Eur Heart J 2002;23:13-25.

Baum A, Garofalo JP, Yali AM: Statutul socioeconomic şi stresul cronic: stresul ţine cont de efectele SES asupra sănătăţii? Ann NY Acad Sci 1999;896:131-44.

Stampfer MJ, Colditz GA: Terapia de substituţie cu estrogen şi boala coronariană: O evaluare cantitativă a dovezilor epidemiologice. Prev Med 1991;20:47-63.

Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al: Terapia hormonală pentru prevenirea bolilor şi prelungirea vieţii la femeile aflate în postmenopauză. Ann Intern Med 1992;117:1016-37.

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB şi colab.: Efectele înlocuirii estrogenului asupra progresiei aterosclerozei coronariene. N Engl J Med 2000;343:522-9.

Hodis HN, Mack WJ, Azen SP şi colab.: Terapia hormonală şi progresia aterosclerozei coronariene la femeile în postmenopauză. N Engl J Med 2003;349:535-45.

Hulley S, Grady D, Bush T şi colab.: Studiu randomizat de estrogen plus progestativ pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Grupul de cercetare al studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS). JAMA 1998;280:605-13.

Grady D, Herrington D, Bittner V şi colab.: Rezultatele bolilor cardiovasculare pe parcursul a 6,8 ani de terapie hormonală: Urmărirea studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS II). JAMA 2002;288:49-57.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progesteron şi riscul de boală coronariană. N Engl J Med 2003;349: 523-34.

Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al: AHA. Orientări bazate pe dovezi pentru prevenirea bolilor cardiovasculare la femei. Declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei Americane a Inimii. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:e29-50.

Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Povara globală a bolilor cardiovasculare: Partea I: Consideraţii generale, tranziţia epidemiologică, factorii de risc şi impactul urbanizării. Circulation 2001;104:2746-53.

Leeder S, Raymond S, Greenberg H, et al: O cursă împotriva timpului: provocarea bolilor cardiovasculare în economiile în curs de dezvoltare. New York, Universitatea Columbia, 2004.

Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ: Boala arterei coronare în lumea în curs de dezvoltare. Am Heart J 2004;148:7-15.

Reddy KS, Yusuf S: Epidemie emergentă de boli cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare. Circulation 1998;97:596-601.

Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al: Prevalenţa internaţională, recunoaşterea şi tratamentul factorilor de risc cardiovascular la pacienţii ambulatori cu aterotromboză. JAMA 2006;295:180-9.

Yusuf S, Vaz M, Pais P: Abordarea provocării poverii bolilor cardiovasculare în ţările în curs de dezvoltare. Am Heart J 2004;148:1-4.

Meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic şi accidentului vascular cerebral la pacienţii cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71-86.

Prezentare generală în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiagregante plachetare — I: Prevenirea decesului, infarctului miocardic şi accidentului vascular cerebral prin terapia antiagregantă prelungită la diferite categorii de pacienţi. Colaborarea trialiştilor antiplachetari. BMJ 1994;308: 81-106.

Prevenirea secundară a bolilor vasculare prin tratament antiagregant prelungit. Colaborarea trialiştilor antiplachetari. BMJ (Clin Res Ed) 1988:296;320-31.

Constatări din componenta de aspirină a studiului de sănătate a medicilor aflat în curs de desfăşurare. N Engl J Med 1988:318:262-4.

Studiu de prevenire a trombozei: studiu randomizat de anticoagulare orală de intensitate scăzută cu warfarină şi aspirină în doză mică în prevenirea primară a bolii cardiace ischemice la bărbaţii cu risc crescut. Cadrul de cercetare de practică generală al Consiliului de Cercetare Medicală. Lancet 1998:351:233-41.

Efectele aspirinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu diabet zaharat. Raportul studiului pentru tratamentul precoce al retinopatiei diabetice 14. Investigatorii ETDRS. JAMA 1992:268:1292-300.

Peto R, Gray R, Collins R, et al: Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British Male Doctors.BMJ (Clin Res Ed) 1988:296:313-6.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG şi colab.: Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale şi a aspirinei cu doze mici la pacienţii cu hipertensiune arterială: Rezultatele principale ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii (HOT). Grupul de studiu HOT. Lancet 1998:351:1755-62.

de Gaetano G: Aspirina cu doze mici si vitamina E la persoanele cu risc cardiovascular: un studiu randomizat in practica generala. Grupul de colaborare al Proiectului de Prevenire Primară. Lancet 2001:357:89-95.

Ridker PM, Cook NR, Lee IM şi colab.: Un studiu randomizat al aspirinei cu doze mici în prevenirea primară a bolilor cardiovasculare la femei. N Engl J Med 2005;352:1293-1304.

Aspirina pentru prevenirea primară a evenimentelor cardiovasculare: recomandare şi justificare. Ann Intern Med 2002:136: 157-60.

Reducerea mortalităţii şi a reinfarctului indusă de timolol la pacienţii care au supravieţuit infarctului miocardic acut. N Engl J Med 1981;304:801-7.

Baber NS, Evans DW, Howitt G şi colab.: Studiu multicentric postinfarct al propranololului în 49 de spitale din Regatul Unit, Italia şi Iugoslavia. Br Heart J 1980;44:96-100.

Wilcox RG, Roland JM, Banks DC şi colab.: Studiu randomizat care compară propranololul cu atenolol în tratamentul imediat al suspectării de infarct miocardic. BMJ (Clin Res Ed) 1980; 280:885-8.

Grupul de cercetare al proiectului Beta-Blocker Pooling: Proiectul BetaBlocker Pooling (BBPP): constatări ale subgrupurilor din studiile randomizate la pacienţii post-infarct. Eur Heart J 1988; 9:8-16.

Held PH, Yusuf S: Efectele beta-blocantelor şi blocantelor canalelor de calciu în infarctul miocardic acut. Eur Heart J 1993;14: 18-25.

Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS şi colab.: Beta-blocare imediată versus amânată după terapia trombolitică la pacienţii cu infarct miocardic acut. Rezultatele studiului Tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) II-B. Circulation 1991;83:422-37.

Psaty BM, Koepsell TD, LoGerfo JP şi colab.: Beta-blocante şi prevenirea primară a bolii coronariene la pacienţii cu hipertensiune arterială. JAMA 1989;261:2087-94.

Fletcher A, Beevers DG, Bulpitt C şi colab.: Blocarea receptorilor adrenergici beta este asociată cu o supravieţuire crescută la pacienţii hipertensivi de sex masculin, dar nu de sex feminin: Un raport de la DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP). J Hum Hypertens 1988;2:219-27.

Grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarctul miocardic: Indicaţii pentru inhibitorii ECA în tratamentul precoce al infarctului miocardic acut: Prezentare sistematică

a datelor individuale de la 100.000 de pacienţi în studii randomizate.. Circulaţie 1998; 97:2202-12.

Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB şi colab.: Efectul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei asupra morţii cardiace subite la pacienţii după infarct miocardic acut. O meta-analiză a studiilor clinice randomizate. J Am Coll Cardiol 1999;33:598-604.

Grup de colaborare ISIS-4 (Al patrulea studiu internaţional al supravieţuirii infarctului): un studiu factorial randomizat care evaluează captopril oral precoce, mononitrat oral şi intravenos

sulfat de magneziu la 58.050 de pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut. Lancet 1995;345:669-85.

Hennekens CH, Albert CM, Godfried SL şi colab.: Terapia medicamentoasă adjuvantă a infarctului miocardic acut - dovezi din studiile clinice. N Engl J Med 1996;335:1660-7.

Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA: Impactul relativ al prevenţiei primare şi secundare inadecvate asupra mortalităţii cardiovasculare în Statele Unite. Stroke 2004;35:2346-50.

Emberson J, Whincup P, Morris R şi colab: Evaluarea impactului populaţiei şi al strategiilor cu risc ridicat pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare. Eur Heart J 2004;25: 484-91.

Grover SA, Paquet S, Levinton C, et al:. Estimarea beneficiilor modificării factorilor de risc ai bolilor cardiovasculare: o comparaţie între prevenţia primară şi cea secundară. Arch Intern Med 1998;158:655-62.

Capitolul 10

Coronaria acută fără supradenivelare ST

Sindroame

Stephen D. Wiviott şi Robert P. Giugliano

CUPRINS CAPITOLUL

Medicamente anti-ischemice 221 Strategie invazivă versus conservatoare pentru cardiac

Agenţi antiplachetari 223 Cateterizare 232

Anticoagulante 228 Externarea spitalului şi îngrijirea postspitală 232

Consideraţii speciale 236

În acest capitol ne-am extras din ghiduri bazate pe dovezi, am adoptat schemele standard de clasificare utilizate pentru a grada nivelul de recomandare şi puterea dovezilor de susţinere şi am furnizat informaţii actualizate din literatura de specialitate.1-5 Deoarece multe dintre studiile de susţinere s-au concentrat pe o singură comparaţie (de exemplu, medicamentul X versus medicamentul Y sau medicamentul X versus placebo), mai degrabă decât comparaţiile dintre strategiile complexe de tratament şi femeile sunt publicate în general şi în prezent, în cadrul unor strategii de tratament complexe. studiile clinice, cititorul ar trebui să ia în considerare impactul generalizării unor astfel de rezultate din studii specifice asupra pacienţilor lor.

Evaluarea integrativă a riscurilor

Au fost făcute multe încercări de a integra predictorii clinici şi de a obiectiva evaluarea probabilităţii rezultatelor adverse în diferite populaţii de pacienţi folosind analiza multivariabilă. S-au făcut eforturi pentru a încorpora caracteristicile fiziologice, de laborator şi demografice ale pacienţilor în scorurile de risc, cum ar fi scorul de risc pentru tromboliza în infarct miocardic (TIMI) pentru angina instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (UA/NSTEMI). Alte scoruri derivate din studiile clinice6,7 şi registrele8-10 au fost dezvoltate pentru a evalua riscul pacienţilor cu supradenivelare a segmentului ST-sindrom coronarian acut (NSTE-ACS) şi pentru a ajuta la identificarea pacienţilor cel mai probabil să beneficieze de terapie agresivă. O analiză care compară trei scoruri de risc (scorurile TIMI, PURSUIT şi GRACE, Tabelul 10-1)11 a concluzionat că toate trei au demonstrat o bună acurateţe predictivă pentru deces sau IM. Scorul de risc de angină instabilă TIMI s-a dovedit a fi util în predicţia severităţii angiografice şi a amplorii bolii coronariene12, incluzând o sarcină mai mare de trombus intracoronarian şi debitul afectat.13 Pacienţii cu scoruri de risc TIMI mai mari beneficiază mai mult de strategiile antitrombotice agresive14,15 şi de intervenţia precoce în strategiile angiografice coronariene14,15.

MEDICAMENTE ANTIISCHEMICE

Managementul UA/NSTEMI ar trebui să fie îndreptat către obiectivele duble de ameliorare a simptomelor ischemiei miocardice şi prevenirea sechelelor severe pe termen scurt şi lung, care includ IM recurent, insuficienţă cardiacă congestivă şi deces. Eforturile terapeutice ar trebui concentrate intens asupra terapiilor care ating ambele obiective. Poate fi necesară o abordare cu mai multe faţete şi actualizată continuu a managementului pacienţilor cu NSTE-ACS. De exemplu, un medicament cum ar fi nitroglicerina, care poate fi utilizat la prima întâlnire cu un pacient cu durere toracică ischemică în curs de desfăşurare pentru a oferi o ameliorare simptomatică, poate fi înlocuit cu agenţi, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, care sunt de aşteptat să modifice riscul pe termen lung. Pacienţii

pentru care terapia farmacologică inițială intensivă nu produce ameliorarea simptomelor ischemice ar trebui considerați candidați pentru cateterizarea și revascularizarea cardiacă precoce (sau ameliorarea ischemică cu terapii mecanice, cum ar fi contrapulsarea cu balon intra-aortic). Pentru majoritatea pacienților cu NSTE-ACS, ameliorarea simptomelor ischemice poate fi obținută prin măsuri farmacologice.

Ischemia miocardică este o consecință a unui dezechilibru în cererea și oferta miocardică de oxigen. În majoritatea cazurilor de UA/NSTEMI, cauza principală a acestui dezechilibru este reducerea bruscă a fluxului sanguin rezultat din tromboza coronariană neocluzivă.17 Din acest motiv, principalele terapii pentru UA/NSTEMI includ terapiile antitrombotice și antiagregante plachetare și revascularizarea coronariană. (MVO2) și, într-o măsură mai mică, aprovizionarea poate duce la ameliorarea simptomelor. Componentele principale ale MVO2 sunt frecvența cardiacă, contractilitatea miocardică și stresul peretelui.18 Controlul și reducerea acestor factori ajută la îmbunătățirea echilibrului și la ameliorarea anginei. Clasele majore de terapie antianginoasă includ nitrații, antagoniștii receptorilor Ș-adrenergici (Ș-blocante) și blocanții canalelor de calciu. Sulfatul de morfină are efecte mixte care reduc cererea de oxigen și angina pectorală.

Nitrați

Utilizarea nitraților în NSTE-ACS se bazează pe principii fiziologice și pe consensul experților.1 Nitroglicerina ar trebui utilizată în UA/NSTEMI pentru ameliorarea rapidă a ischemiei și

TA, tensiunea arterială; CAD, boala coronariană; Clasa CCS, Clasa anginală a Societății Canadei de Cardiovasculară.

Figura 10-1 Schemă pentru utilizarea timpurie a nitraților în sindromul coronarian acut. AS, stenoză aortică; BB, Ș-blocant; TA, tensiunea arterială; NTG, nitroglicerină; PE, embolie pulmonară; RV, ventricular drept; SL, sublingual.

simptome legate de ischemie, inclusiv angina pectorală și insuficiență cardiacă congestivă (Fig. 10-1). La pacienții potriviți, administrarea nitraților trebuie să înceapă cu administrarea sublinguală a 0,4 mg (tablete sau spray) administrate la intervale de 5 minute până la trei doze. Tratamentul intravenos cu nitroglicerină poate fi inițiat la pacienții cu

simptome refractare şi fără hipotensiune arterială, în ciuda dozelor adecvate de [l-blocant.1. Nitroglicerină intravenoasă se iniţiază la 5 până la 10 mcg/min de perfuzie continuă şi poate fi titrată în sus la intervale de 3 până la 5 minute până când se atinge 20 mcg/min. Dacă această doză este tolerată fără hipotensiune arterială şi simptomele anginoase persistă, trepte mai mari de titrare de 20 mcg/min sunt de obicei bine tolerate. Titrarea trebuie să înceteze când se obţine ameliorarea simptomelor, când apare hipotensiune arterială sau când se atinge o doză maximă de aproximativ 200 până la 300 mcg/min. Toleranţa la efectele anti-ischemice ale nitraţilor se poate dezvolta în decurs de 12 până la 24 de ore şi poate fi ameliorată prin intervale fără nitraţi. Dacă simptomele nu permit intervale fără nitraţi, creşterea dozei poate fi eficientă. În ciuda toleranţei, îndepărtarea bruscă a nitraţilor poate duce la ischemie recurentă19 şi întreruperea administrării de nitraţi intravenos în doze mari trebuie efectuată prin titrare redusă.

Efectele farmacologice ale nitraţilor, predominant venodilataţia şi reducerea preîncărcării ventriculare, pot fi dăunătoare pacienţilor care sunt foarte dependenţi de preîncărcarea ventriculară pentru menţinerea debitului cardiac şi pot duce la hipotensiune arterială substanţială. Nitraţii trebuie în general evitaţi sau utilizaţi cu precauţie considerabilă la pacienţii cu infarct ventricular drept, stenoză aortică severă, cardiomiopatie hipertrofică sau embolie pulmonară. Nitraţii sunt contraindicaţi la pacienţii care au utilizat inhibitori de fosfidiesteraza-5 (PDE-5) (sildenafil, tadilafil, vardenafil) în ultimele 24 până la 48 de ore1 din cauza exagerării şi prelungirii efectelor nitraţilor din inhibarea descompunerii GMP ciclic, care modulează efectul vasodilatator. Combinaţia de inhibitori ai PDE-5 şi nitraţi a fost raportată a fi asociată cu hipotensiune arterială severă, ischemie miocardică şi deces.20,21

Ş-Blocante ale receptorilor adrenergici

Datele din studiile clinice pentru utilizarea blocantelor Ş în special în UA/NSTEMI sunt rare. O revizuire sistematică a datelor din studiile acumulate sugerează că blocantele Ş reduc riscul de progresie la IM în SCA-NSTE.22 În schimb, un număr mare de date din studiile randomizate controlate sugerează beneficii în reducerea IM recurent şi deces prin utilizarea precoce a blocanţilor Ş în STEMI23-25. principii fiziologice.

Pe baza acestor date, blocantele Ş trebuie iniţiate în tratamentul UA/NSTEMI cât mai devreme posibil pentru pacienţii fără contraindicaţii. Blocantele Ş trebuie utilizate cu precauţie sau evitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă nouă sau decompensată sau bloc atrioventricular de gradul I semnificativ şi reţinute la pacienţii cu bradicardie severă, bloc AV de gradul doi sau trei fără stimulator cardiac şi la pacienţii cu blocante Ş selective la care SCA-SSTE este secundar utilizării profunde de catecholamino-cromocicloină, cum ar fi excesul de catecholaminocicloină. Pentru pacienţii cu boală reactivă a căilor respiratorii, se recomandă utilizarea unui agent cardioselectiv (Ş1). Terapia iniţială pentru pacienţii cu semne de ischemie în curs de desfăşurare ar trebui să fie intravenoasă cu blocant Ş, cum ar fi metoprolol 5 mg la fiecare 5 minute, până la trei doze, conform ritmului cardiac şi tensiunii arteriale. După administrarea iniţială IV, terapia orală

cu blocante Ş trebuie iniţiată devreme pentru a evita un efect de rebound între compensarea agentului IV şi debutul agentului oral.

Antagonişti ai canalelor de calciu

Blocanţii canalelor de calciu dihidropiridină au acţiuni vasodilatatoare predominant periferice, în timp ce CCB nondihidropiridinei au efecte depresive semnificative ale nodurilor SA şi AV, precum şi posibile efecte depresive miocardice cu cantităţi mai mici de vasodilataţie periferică (vezi capitolul 5). Vasodilataţia coronariană pare să fie similară între agenţi.1 Rolul clinic predominant pentru CCB a fost în controlul hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, proprietăţile fiziologice ale vasodilataţiei arteriale, încetinirea ritmului cardiac şi reducerea contractilităţii modifică favorabil echilibrul miocardic de oxigen. Din cauza acestor diferenţe de proprietăţi, cele două tipuri de CCB vor fi luate în considerare separat.

CCB dihidropiridinei provoacă o tahicardie reflexă în absenţa terapiei adecvate cu blocante Ş, mecanism care poate sta la baza efectelor adverse aparente ale acestor agenţi la pacienţii cu SCA-NSTE.26,27 Spre deosebire de dihidropiridine, diltiazem şi verapamil sunt agenţi de încetinire a frecvenţei cardiace şi par să nu crească ratele de evenimente ischemice/STEMI la pacienţii cu UA/STEMI. Cu toate acestea, au fost ridicate îngrijorări că efectele deprimante miocardice pot creşte riscul de insuficienţă cardiacă. Relaţia dintre CCB nondihidropiridinici şi insuficienţa cardiacă congestivă este oarecum controversată. În analizele retrospective ale studiilor cu blocante ale canalelor de calciu, au existat dovezi pentru rate crescute de insuficienţă cardiacă congestivă şi o creştere a ratei mortalităţii la pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă.28,29 Aceste constatări sunt totuşi contrabalansate de studii care arată efectele benefice ale CCB la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt trataţi concomitent cu inhibitori ai ECA.30.

Pe scurt, blocanţii canalelor de calciu reduc ischemia simptomatică. Nu s-a demonstrat că CCB cu dihidropiridină cu acţiune scurtă îmbunătăţesc rezultatele cardiace şi pot duce la rezultate mai proaste în absenţa blocantelor Ş. CCB dihidropiridină mai noi, cu acţiune mai lungă, nu au fost studiate în NSTE-ACS. Blocanţii canalelor de calciu nondihidropiridină sunt antianginoase, nu provoacă vătămări şi pot îmbunătăţi rezultatele la pacienţii cu SCA-NSTE, în special acei pacienţi fără disfuncţie ventriculară stângă. Prin urmare, blocantele canalelor de calciu nondihidropiridine pot fi luate în considerare pentru utilizare la pacienţii care nu tolerează blocantele Ş.1

AGENŢI ANTIPLACHETICI

Agenţii antiplachetari reprezintă piatra de temelie a terapiei pentru pacienţii cu NSTE-ACS. Inhibarea farmacologică a funcţiei trombocitelor poate fi realizată prin interferarea cu o serie de procese care includ inhibarea ciclooxigenazei (COX), fosfodiesterazei, adenozin difosfat (ADP), tromboxanului, serotoninei, adeziunii trombocitelor sau agregării trombocitelor şi a condus la dezvoltarea a numeroşi inhibitori de trombocite (T),

tienopiridinele și inhibitorii glicoproteinei intravenoase (GP) IIb/IIIa au fost studiati cel mai pe larg.

Tabelul 10-2 Schema de clasificare a agenţilor antiplachetari selectaţi

Inhibitori ai acidului arahidonic

Ciclooxigenază (inhibitori COX-aspirina, indobufen, triflusal, agenţi antiinflamatori nesteroidieni, sulfinpirazonă

Non-COXinhibarea acidului arahidonic

Inhibitori de fosfodiesteraza - dipiridamol, pentoxifilină, cilostazol, trapidil

Alţi - acizi graşi omega-3, eicosanoizi (prostaciclină, analogi de prostaglandine)

Inhibitori P2Y12

Tienopiridine (antagonişti ADP) - ticlopidină, clopidogrel, prasugrel

Derivat ATP-cangrelor Ciclopentiltriazolopirimidină (CPTP)-AZD6140

Inhibitori ai adeziunii trombocitelor

Inhibitori ai factorului von Willebrand (vWF) - acid aurintricarboxilic (ATA), fragmente peptidice derivate din domeniul de legare a vWF-GP1b-IX din plasma umană, anticorpi monoclonali la vWF

Inhibitori GP1b-IX

Blocante ale receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa plachetare

intravenos

Abciximab, tirofiban, eptifibatidă

Oral

Xemilofiban, sibrafiban, orbofiban, lotrafiban, roxifiban, cromofiban

Medicamente cu activitate antiplachetă secundară

Inhibitori direcţi ai trombinei, heparină, nitraţi, fibraţi, antagonişti ai canalelor de calciu şi alţii

Aspirină

Mai multe studii clinice de dimensiuni mici până la mijlocii care au comparat aspirina cu placebo în NSTE-ACS au demonstrat o reducere cu aproximativ 50% a decesului sau IM (Fig. 10-2). Aceste date susţin indicaţia de clasa I din Actualizarea Ghidului ACC/AHA

UA/NSTEMI din 2002 de a începe imediat aspirina şi de a trata pe termen nelimitat la stabilirea diagnosticului de NSTE-ACS.3 Deoarece aspirina este unul dintre cele mai ieftine medicamente disponibile, cu un profil cunoscut şi în general sigur, este puţin probabil ca viitoarele studii controlate cu placebo să rămână, astfel, primele studii controlate cu placebo şi, astfel, probabil să fie prima linie sub control agent antiagregant plachetar în NSTE-ACS pentru viitorul previzibil.

Două domenii de dezbatere intensă şi cercetări în curs privind utilizarea aspirinei sunt problemele dozei optime şi rezistenţei la aspirină. În ciuda istoriei sale îndelungate, doza optimă de aspirină rămâne de stabilit definitiv. Dozele crescute au fost asociate cu mai multă sângerare, dar relaţia dintre doză şi eficacitate este mai puţin clară.31 Sa constatat că o doză de 40 mg atinge o inhibare maximă odată ce a fost atinsă starea de echilibru, deşi sunt necesare doze >160 mg pentru a produce un efect antitrombotic clinic rapid, iar dozele de <75 mg zilnic nu au fost bine studiate de studii clinice. Colaborarea Trialiştilor Antiplachetari nu a demonstrat nicio creştere a beneficiului aspirinei pe parcursul întreţinerii.

Figura 10-2 Studii controlate placebo cu aspirină la pacienţii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST (SCA-NSTE). Aspirina a fost asociată cu o reducere cu 50% a decesului sau a IM comparativ cu placebo. (Din Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: Actualizarea ghidului ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST—2002: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines with the Patients Management on the Committable Angina Guidelines [Committee Circula] 2002; 106(14):1893-1900.) (Cu permisiune).

doze variate de la 75 mg până la 1500 mg zilnic, în timp ce sângerarea gastrointestinală a fost crescută la doze de peste 300 mg pe zi.31 Două analize nerandomizate de subgrup36,37 care compară diferite doze de aspirină au confirmat că dozele mai mari de aspirină au fost asociate cu un risc crescut de sângerare şi nici o reducere aparentă a ischemică. Un model de regresie multivariată cu efecte aleatoare a concluzionat că eficacitatea aspirinei nu a crescut la doze mai mari; de fapt, estimările punctuale sugerează un beneficiu mai mic la doze mai mari.38

Un răspuns inadecvat la aspirină, uneori numit „rezistenţă la aspirină”, a fost descris de mai bine de un deceniu.39 Controversa persistă, totuşi, cu privire la modul în care ar trebui definit acest lucru şi ce metodologie ar trebui utilizată pentru a măsura efectul antiplachetar al aspirinei.40 Mai multe studii au arătat că rezistenţa la aspirină este asociată cu rezultate clinice mai proaste, stabile şi inferioare ale pacienţilor cu aspirina. boli vasculare şi accident vascular cerebral (Tabelul 10-3). Există mai multe explicaţii posibile pentru hiposensibilitatea la aspirină, inclusiv factori clinici (de exemplu, neconformitate, eşecul absorbţiei medicamentului), factori celulari (de exemplu, eşecul de a suprima COX, creşterea activării trombocitelor) şi polimorfisme genetice care implică enzime cheie (de

exemplu, COX-1) sau receptori (GP-IIIa). Trei factori clinici care au fost asociaţi cu hiposensibilitatea la aspirina acoperită enteric 81 mg sunt vârsta mai tânără, greutatea crescută şi antecedentele de MI.41 Creşterea dozei de aspirină poate creşte răspunsul antiplachetar la astfel de pacienţi; nu a fost încă demonstrat dacă acest lucru îmbunătăţeşte rezultatele clinice.

Ghidurile pentru pacienţii cu NSTE-ACS1'42 sau care sunt supuşi PCI43 recomandă o doză iniţială de 162 mg până la 325 mg. După aplicarea stentului, doza recomandată este de 325 mg timp de cel puţin 1 lună (stent bare metal), 3 luni (stent acoperit cu sirolimus) sau 6 luni (stent acoperit cu paclitaxel).43 Pentru a reduce riscul de sângerare, doza de aspirină poate fi redusă la 81 mg la 162 mg.43.

Tienopiridine

Tienopiridinele acţionează prin blocarea ireversibilă a receptorului P2Y12 de pe suprafaţa trombocitelor, întrerupând astfel activarea şi agregarea trombocitelor.44 Atunci când sunt administrate în dozele aprobate în prezent (clopidogrel 75 mg pe zi, ticlopidină 250 mg de două ori pe zi), aceşti agenţi ating la starea de echilibru un nivel moderat de inhibare a plăcilor, de la 35% până la 3240% pe placă. evaluată prin utilizarea a 20 pmol/L ADP ca agonist, în comparaţie cu inhibitorii GP IIb/IIIa intravenos (80% până la 95%).47 Un efect mai precoce asupra funcţiei trombocitelor apare la administrarea unei doze de încărcare,48 deşi gradul absolut de inhibare a trombocitelor este marginal crescut cu doze mai mari odată atinsă starea de echilibru. Timpul de sângerare creşte de aproximativ două ori şi se normalizează la 10 zile după ultima doză, în concordanţă cu durata de viaţă a trombocitelor. Tienopiridinele au, de asemenea, o serie de alte efecte care nu sunt complet caracterizate asupra funcţiei trombocitelor dincolo de inhibarea agregării induse de ADP, cum ar fi inhibarea activării trombocitelor, reducerea nivelurilor de fibrinogen şi a vâscozităţii sângelui şi mai puţină deformabilitate şi agregabilitate a eritrocitelor. Dacă este necesară instalarea rapidă a inhibării trombocitelor (de exemplu, în momentul stentului intracoronar), trebuie administrată o doză de încărcare (Tabelul 10-4).

Pe baza studiului CAPRIE care a demonstrat o reducere de aproximativ 9% în comparaţie cu aspirina în decesul vascular, infarct miocardic sau accident vascular cerebral la 19.185 de pacienţi cu boală vasculară aterosclerotică, clopidogrelul a primit o recomandare de clasa I pentru utilizare la pacienţii cu NSTE-ACS care prezintă hipersensibilitate sau intoleranţă gastrointestinală majoră la aspirina, combinaţia de aspirina plus clopidogrel49. singur în studiul CURE de 12.562 de pacienţi cu SCA-NSTE trataţi timp de 3 până la 12 luni.50 Clopidogrelul a redus combinaţia de deces, infarct miocardic şi accident vascular cerebral cu 20% în comparaţie cu placebo, beneficiul fiind evident atât în primele 30 de zile, cât şi în perioada de urmărire medie ulterioară, de până la 9 luni. care au fost supuşi CABG în decurs de 5 zile de la întreruperea tratamentului cu clopidogrel cu un risc special (rata crescută cu 53%). Într-o analiză secundară (PCI-CURE) a pacienţilor din studiul CURE care au suferit intervenţie coronariană percutanată (PCI), pacienţii trataţi în prealabil cu clopidogrel (pentru o medie de 10 zile) au prezentat o reducere atât a evenimentelor cardiovasculare precoce (30 de zile) cât şi pe termen lung. în plus faţă de aspirina, să aibă o indicaţie de

clasa I pentru pacienţii cu NSTE-ACS care sunt supuşi unei abordări non-intervenţionale sau intervenţionale precoce şi care nu prezintă risc de sângerare majoră. Pentru pacienţii pentru care este planificată CABG electivă, medicamentul trebuie reţinut timp de 5 până la 7 zile pentru a reduce riscul de sângerare perioperatorie şi transfuzie.

Câteva probleme importante privind tratamentul cu clopidogrel rămân controversate şi continuă să fie studiate: identificarea dozei optime de încărcare şi momentul iniţierii tratamentului cu clopidogrel, durata terapiei şi relevanţa clinică a rezistenţei la clopidogrel. Fără o doză de încărcare, clopidogrelul atinge niveluri la starea de echilibru de inhibare a trombocitelor în 4 până la 7 zile. A fost studiată administrarea diferitelor doze de încărcare, cu reduceri ale timpului până la starea de echilibru de 12 până la 48 ore (pentru 300 mg) până la 2 până la 6 ore (pentru 600 până la 900 mg). Datele din studiul CREDO53 au sugerat că a fost necesar un minim de 12 până la 15 ore între doza de încărcare şi PCI pentru o încărcare de 300 mg pentru a demonstra beneficiul clinic (comparativ cu fără încărcare), în timp ce studiul ARMYDA-254 a arătat rezultate mai bune cu 600 mg faţă de 300 mg atunci când clopidogrel a fost iniţiat cu 8 ore înainte de PC04-3. Deciziile de a încărca sau nu înainte de PCI şi cu ce doză sunt importante din punct de vedere clinic din cauza compromisului dintre beneficiul potenţial (dacă o încărcare suficientă este administrată suficient de mult înainte de PCI) şi riscul de sângerare (dacă pacientul trebuie să fie supus unei intervenţii chirurgicale CABG). Având în vedere cantitatea limitată de date clinice disponibile (atât CREDO, cât şi ARMYDA-2 au fost studii relativ mici, acestea din urmă au avut o rată de evenimente neobişnuit de mare în braţul de 300 mg clopidogrel), nu este surprinzător să găsim recomandări divergente în cele două ghiduri PCI publicate în 200543,55,56 şi modele de practică divergente în Europa şi America de Nord. Ghidurile Societăţii Europene de Cardiologie recomandă 300 mg de clopidogrel administrat în mod ideal cu o zi înainte de PCI şi 600 mg administrat dacă PCI se efectuează în decurs de 6 ore.55 Între timp, ghidul ACC/AHA/SCAI adoptă o poziţie mai conservatoare, recomandând ca o doză de 300 mg să fie administrată cu cel puţin 6 ore înaintea procedurii mai mari şi să nu beneficieze de siguranţa procedurii. dozele de clopidogrel nu sunt bine stabilite.43

Durata tratamentului cu clopidogrel este o problemă clinică importantă, deoarece medicamentul este costisitor de administrat în comparaţie cu aspirina şi este asociat cu un risc crescut de sângerare. Obiectivul principal în studiul CURE a fost la 30 de zile, iar un obiectiv secundar a fost la sfârşitul studiului (media 9 luni, intervalul 3 până la 12 luni). Ghidul AHA/ACC NSTE-ACS3 oferă în prezent o indicaţie de clasa Ia pentru o durată de tratament de 1 lună, cu durata de 9 luni considerată clasa Ib. După PCI, durata optimă a terapiei cu clopidogrel depinde de riscul de tromboză ulterioară, care în sine este legat de tipul de intervenţie, utilizarea unui stent intracoronar şi tipul de stent cu eliberare a medicamentului (dacă există) plasat (Tabelul 10-5). Aceste recomandări se bazează în mare măsură pe date observaţionale şi pe protocoale de studii randomizate (spre deosebire de comparaţiile randomizate); studii ulterioare sunt

*De preferinţă mestecat pentru a obţine o absorbţie mai rapidă.

fUnele studii au investigat 900 mg, dar au fost raportate puţine diferenţe semnificative din punct de vedere clinic între 600 mg şi 900 mg.

ţLa pacienţii programaţi pentru ICP, se administrează un al doilea bolus de 180 mcg/kg IV la 10 minute după primul bolus.

§1 mcg/kg/min dacă clearance-ul creatininei estimat este <50 ml/min.

||Vetele de perfuzie de încărcare şi întreţinere trebuie reduse la jumătate dacă clearance-ul estimat al creatininei este <30 ml/min.

Figura 10-3 Principalele rezultate ale studiului ARMYDA-2. ARMYDA-254 a comparat 600 mg cu 300 mg clopidogrel administrat cu 4 până la 8 ore înainte de PCI la 255 de pacienţi cu CAD cunoscut. Rata criteriului final compozit primar de deces, IM sau revascularizare a vasului ţintă până la 30 de zile după PCI, precum şi ratele de biomarkeri crescuti ai mionecrozei post-PCI, au fost reduse cu clopidogrel 600 mg. Rata de IM după PCI cu 300 mg a fost neaşteptat mai mare decât a fost raportată în alte studii similare. CAD, boala coronariană; CK-MB elevat., creatinkinaza-creşterea benzii miocardice; IM, infarct miocardic; PCI, intervenţie coronariană percutanată; TnI elevat., troponina I eleva. (Cu permisiunea).

Tabelul 10-5 Durata minimă recomandată

Terapia neîntreruptă cu clopidogrel la pacienţii cu

Non-denivelare a segmentului ST-sindrom coronarian acut minim

Recomandat

*2 săptămâni acceptabile dacă pacientul prezintă un risc semnificativ crescut de sângerare.

NSTE-ACS, sindrom coronarian acut non-segment ST.

Modificat de la Smith SC, Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Writing Committee to Update Coronary Intervention for Coronary Writing Committee to Update the Coronary Intervention Committee to Update the Coronary Writing Committee to Update the Coronary Writing Committee). Tiraj 2006;113:156-75.

asteptat. Alte date observaţionale au identificat o legătură puternică între întreruperea terapiei antiplachetare după ACS57 şi un risc crescut de rezultate adverse, inclusiv tromboza stent.58 Astfel, pragul pentru menţinerea sau întreruperea timpurie a terapiei antiplachetare ar trebui să fie ridicat (de exemplu, sângerare care pune viaţa în pericol sau necesitatea unei intervenţii chirurgicale de urgenţă cu risc ridicat).

Studiul CHARISMA a evaluat utilitatea clopidogrelului în plus faţă de aspirina pentru o medie de 28 de luni la pacienţii cu risc crescut cu boală cardiovasculară stabilă la o gamă largă de pacienţi. Obiectivul secundar (care a inclus şi respitalizare pentru evenimente ischemice) a fost redus cu 8% (P = 0,04) cu terapia antiplachetă dual. (prevenţia primară) a avut un exces de 20% (P = 0,20), inclusiv o rată mai mare de deces cardiovascular (3,9% faţă de 2,2%, P = 0,01). În populaţia totală studiată, sângerările severe au avut tendinţa de a fi mai frecvente în grupul tratat cu clopidogrel (1,7% faţă de 1,3%, P = 0,09). Astfel, clopidogrelul pe termen mai lung, pe lângă aspirina, a apărut benefic în prevenirea secundară a complicaţiilor ischemice în rândul pacienţilor cu boală cardiovasculară stabilită (cu tendinţă spre sângerare mai severă), dar nu a fost util şi potenţial dăunător la pacienţii asimptomatici (prevenţie primară).

Eşecul clopidogrelului de a obţine efectul farmacologic dorit este un alt domeniu care este supus unor cercetări intense. Mai multe studii ale funcţiei trombocitelor au documentat răspunsul farmacologic variabil la doza standard de clopidogrel în rândul grupurilor de indivizi. În funcţie de metodă, moment şi definiţia „rezistenţei", între 5% şi 30% dintre pacienţi nu obţin răspunsul farmacologic aşteptat la clopidogrel.62,63 Acest lucru poate fi depăşit, parţial, fie prin readministrarea unei doze de încărcare de 300 mg la pacienţii care luau în mod cronic 75 mg pe zi64, fie prin încărcare iniţială cu clopidogrel. poate avea costul unui risc crescut de sângerare, în special la pacienţii care necesită ulterior CABG urgent. Similar cu observaţiile descrise cu rezistenţa la aspirină, mai multe studii mici au sugerat că hiporespondenţii la clopidogrel prezintă un risc crescut de complicaţii ischemice, inclusiv tromboza stentului. (2) cum poate fi minimizată sau gestionată rezistenţa la clopidogrel?68 Printre opţiunile posibile pentru a obţine grade mai mari de inhibare a agregării plachetare se numără inhibitorii GP IIb/IIIa intravenosi şi inhibitorii mai noi ai receptorului P2Y12 (vezi Medicamente antiplachetare în dezvoltare).

Glicoproteină intravenoasă

Blocante IIB/IIIA

Cei mai puternici inhibitori ai agregării plachetare disponibili clinic sunt blocanţii GP IIb/IIIa intravenos. Aceşti agenţi inhibă calea comună finală a agregării plachetare, şi anume legarea fibrinogenului sau a factorului von Willebrand la receptorul de integrină GP IIb/IIIa de membrană, prevenind astfel inducerea agregării trombocitelor de către diverşi agonişti plachetari. Există trei blocanţi intravenos GPIIb/IIIa disponibili comercial: abciximab (un anticorp monoclonal ireversibil), eptifibatidă şi tirofiban (ultimele două sunt molecule mici reversibile). Mai mulţi blocanţi orali GP IIb/IIIa au fost studiati în studii clinice; cu toate acestea, dezvoltarea lor a fost oprită după ce cinci studii consecutive de fază III au

demonstrat o creştere a ratei mortalităţii.37,69 Ne vom concentra, prin urmare, restul acestei secţiuni pe preparatele intravenoase.

Blocantele GP IIb/IIIa intravenoase au fost iniţial dezvoltate pentru a fi utilizate ca adjuvanti la PCI, iar numeroase studii clinice au demonstrat reduceri ale complicaţiilor ischemice (în special IM periprocedural) odată cu utilizarea lor. În şase studii mari de pacienţi cu NSTE-ACS care au fost supuşi PCI, riscurile relative de deces sau IM la 30 de zile au fost reduse cu 31% până la 83% cu adăugarea de inhibitori intravenosi de GP IIb/IIIa (Fig. 10-4). indicaţia actuală de clasă Ia pentru blocante intravenoase GP IIb/IIIa la pacienţii cu NSTE-ACS pentru care este planificată o strategie invazivă precoce (Tabelul 10-6).1,42.

Printre pacienţii cu NSTE-ACS care nu sunt programaţi în mod obişnuit să sufere revascularizare coronariană, o metaanaliză care a implicat 31.402 pacienţi a demonstrat o reducere mai mică a şanselor de deces sau IM (9% [2% până la 16%],

Tabelul 10-6 Recomandări ale ghidului privind

Blocante intravenoase GP IIb/IIIa la pacienţii cu

Sindromul coronarian acut non-segment ST este rezonabil pentru a începe terapia devreme („în amonte"), deşi acest lucru nu a fost dovedit riguros. Aceasta este ipoteza centrală testată într-un studiu internaţional de amploare, cunoscut sub numele de SCA PRECOCE, care compară eptifibatida în amonte cu placebo înainte de angiografia la pacienţii cu SCA-NSTE cu risc ridicat, care sunt gestionaţi cu o strategie invazivă precoce.75

Mai multe întrebări suplimentare fără răspuns cu privire la blocantele intravenoase GP IIb/IIIa sunt explorate în studiile în curs. Alte medicamente antiplachetare orale, antiplachetare intravenoase şi/sau anticoagulante mai eficiente pot fi la fel de eficiente ca blocantele GP IIb/IIIa intravenoase? Mai este nevoie de mai mulţi agenţi antiplachetari? Acestea sunt probleme din ce în ce mai interesante, mai ales pe măsură ce sunt dezvoltaţi agenţi orali mai puternici.

Studiile mecaniciste susţin adăugarea de blocante intravenoase GP IIb/IIIa la aspirină şi tienopiridine, deoarece ultimii doi agenţi nu sunt suficiente pentru a obţine inhibarea trombocitară de grad înalt care este asociată cu o reducere a evenimentelor clinice în PCI. Cu toate acestea, rezultatele studiilor clinice sunt contradictorii şi doar un singur studiu mare a fost finalizat la pacienţii cu NSTE-ACS. În studiul TOPSTAR76, adăugarea unui blocant GP IIb/IIIa intravenos la aspirină şi clopidogrel (inclusiv preîncărcarea cu 375 mg cu o zi înainte de PCI) a fost asociată cu o reducere a compusului de deces, IM sau revascularizare urgentă a vasului ţintă la 9 luni. În mod similar, în studiul CLEAR PLATELETS,77 mai puţine IM periprocedurale au fost prezente cu blocarea GP IIb/IIIa intravenoasă, chiar şi atunci când 600 mg clopidogrel a fost administrat cu 2 până la 6 ore înainte de PCI. Între timp, blocantele GP IIb/IIIa intravenoase nu au îmbunătăţit rezultatele în studiile efectuate la pacienţi stabili cu risc scăzut78 şi la diabetici79 cărora li s-a efectuat PCI atunci când 600 mg clopidogrel a fost utilizat ca terapie de fond. Blocarea intravenoasă a GP IIb/IIIa plus heparină nefracţionată nu a fost superioară bivalirudinei într-un al treilea

studiu.80 Mai recent, printre 2022 de pacienţi cu NSTE-ACS care au fost supuşi PCI, toţi au fost preîncărcaţi cu 600 mg clopidogrel cu cel puţin 2 ore înainte de PCI, inhibitorul GP IIb/IIIa reduce complicaţiile abcichimice 25% în studiul ISAR-REACT 2.81 Beneficiul a fost observat numai la pacienţii cu troponină pozitivă la momentul iniţial. A existat un exces de trombocitopenie, dar nicio diferenţă în ceea ce priveşte sângerările importante din punct de vedere clinic la pacienţii trataţi cu abciximab.

Rezultatele preliminare ale ACUITY Timing Trial,82 care au comparat administrarea precoce a inhibării GP IIb/IIIa cu iniţierea în laboratorul de cateterism, după cum este necesar, la 9207 pacienţi cu NSTE-ACS, au fost prezentate la sesiunile ştiinţifice ACC din 2006. Obiectivul principal (beneficiu clinic net, inclusiv deces, reinfarct, ischemie care duce la revascularizare neplanificată, sângerare majoră) a fost de 11,7% în ambele grupuri, întrunind criteriul statistic prespecificat pentru non-inferioritate. Cu toate acestea, inhibarea întârziată a GP IIb/IIIa a fost asociată cu o rată numeric mai mare (7,9% faţă de 7,1%) a complicaţiilor ischemice (deces, reinfarct, ischemie care duce la revascularizare neplanificată) în comparaţie cu utilizarea în amonte şi nu a îndeplinit criteriul de non-inferioritate. Sângerarea majoră a fost redusă cu aproximativ 20% cu utilizarea întârziată a GP IIb/IIIa. La pacienţii cărora li s-a efectuat PCI şi la pacienţii cu risc mai mare (troponină crescută la momentul iniţial, Scorul de risc TIMI 5 până la 7), inhibarea GP IIb/IIIa în amonte pare să ofere o oarecare protecţie împotriva complicaţiilor ischemice. Pe măsură ce analizele suplimentare detaliate sunt efectuate şi publicate, o perspectivă suplimentară asupra utilizării optime şi a momentului de utilizare a inhibitorilor GP IIb/IIIa poate modifica recomandările ghidului actual (vezi Tabelul 10-6).

Medicamente antiplachetare în dezvoltare

În curs de dezvoltare clinică sunt trei agenţi antiplachetari care sunt mai puternici decât medicamentele antiplachetare orale disponibile în prezent. Prasugrel este o tienopiridină care oferă potenţial trei avantaje majore faţă de clopidogrel: (1) debut mai rapid al acţiunii83 (datorită metabolismului prehepatic de-a lungul căii de generare a metabolitului activ în comparaţie cu metabolismul exclusiv intrahepatic pentru generarea formei active pentru clopidogrel); (2) grad mai mare de inhibare a trombocitelor ex-vivo; şi (3) mai puţină variabilitate intrapacient (adică, mai puţini hiporesponsori). În studiile farmacodinamice, prasugrelul a atins un grad mai mare de inhibare ex-vivo a trombocitelor a agregării plachetare induse de ADP în comparaţie cu doza standard de clopidogrel84 şi a fost la fel de eficient la pacienţii care au fost hiposensibili la clopidogrel ca şi cei care au obţinut răspunsul farmacodinamic aşteptat. Într-un studiu de fază 2 cu diferenţe de doze la pacienţii cărora li s-a efectuat PCI (JUMBO-TIMI 26),85 prasugrel (doză de încărcare de 40 până la 60 mg, întreţinere 7,5 până la 15 mg pe zi) a fost asociat cu rate similare de sângerare şi tromboză vasculară ţintă mai puţin frecventă şi ischemie recurentă. Prasugrel (doză de încărcare 60 mg, 10 mg de întreţinere) este în prezent comparat cu clopidogrel într-un studiu de fază 3 pe pacienţi cu SCA cărora li se efectuează PCI (TRITON-TIMI 38).

AZD6140 este un agent antiplachetar oral care este primul membru al unei noi clase de antagonişti ai receptorilor P2Y12, cunoscuţi sub numele de ciclopentiltriazolopirimidine.83

În studiile de fază 2 cu doze, AZD6140 (90 până la 180 mg de două ori pe zi) a atins niveluri mai mari de inhibiţie, de clopidogrenţă şi neindusă de ADP. la o doză de 180 mg de două ori pe zi a fost asociată cu mai puţine complicaţii ischemice cardiovasculare.86

Cangrelor este un derivat de ATP intravenos care poate realiza o inhibare de 90% a agregării plachetare (similar blocantelor GP IIb/IIIa intravenoase) şi are un timp de înjumătăţire plasmatică de 5 minute, cu recuperarea funcţiei trombocitelor la 20 de minute după încetarea perfuziei. complicaţii ischemice; în timp ce cangrelor a fost asociat cu jumătate din numărul de evenimente hemoragice.88

ANTICOAGULANTE

Figura 10-5 Activarea cascadei de coagulare şi agregarea trombocitelor la pacienţii cu SCA. După ruperea unei plăci vulnerabile, factorul tisular (TF) este expus, se complexează cu factorul VIIa şi iniţiază cascada de coagulare. Factorul X este activat şi duce la producerea de trombină prin interacţiunea acesteia cu complexul de protrombinază (factor Va, factor Xa, ion de calciu [Ca2+]) de pe membrana trombocitelor activate. Trombocitele pot fi activate printr-un număr de căi - doi dintre cei mai puternici agonişti sunt trombina şi adenozină 5'-difosfat (ADP). Ultimul pas comun pentru activarea trombocitelor este legarea fibrinogenului, care mediază interacţiunea trombocite-trombocite. Heparina nefracţionată (HNF) inhibă factorul Xa şi trombina într-un grad similar; în timp ce heparinele cu greutate moleculară mică (HBPM) exercită proporţional un efect mai mare asupra factorului Xa, iar inhibitorii direcţi ai trombinei (DTI) acţionează predominant numai asupra trombinei. Dimensiunea mai mare a fontului indică un efect calitativ mai mare la poziţia din cascada de coagulare prezentată. (Modificat din Antman EM: Căutarea înlocuitorilor pentru heparină nefracţionată. Circulation 2001;103(18):2310-14.) (Cu permisiune).

Heparină nefracţionată şi heparină cu greutate moleculară mică

Doza optimă de heparină nefracţionată (HNF) nu a fost stabilită riguros, cu toate acestea, mai multe studii susţin o schemă de dozare mai mică, bazată pe greutate89, pentru a îmbunătăţi profilul de siguranţă fără pierderea aparentă a eficacităţii (Tabelul 10-7). HNF are o serie de limitări (Tabelul 10-8) care au condus la căutarea unui anticoagulant de substituţie.

Spre deosebire de HNF, HBPM au o serie de alte avantaje care includ o legare nespecifică mai puţină la proteine şi trombocite, o epuizare mai mică a inhibitorului căii factorului tisular şi o inhibare mai mare a vWF. În plus, biodisponibilitatea mai bună şi timpul de înjumătăţire mai lung permit dozarea subcutanată, îmbunătăţind astfel uşurinţa administrării atât în spital, cât şi în afara acestuia (vezi Tabelul 10-8). Deşi au fost dezvoltate mai mult de o duzină de preparate HBPM diferite, doar două (enoxaparină şi dalteparină) au fost studiate pe scară largă la pacienţii cu SCA. Ambele medicamente sunt

administrate subcutanat în funcţie de greutate în dozele de întreţinere, în timp ce o doză intravenoasă în bolus de 30 mg enoxaparină a fost studiată şi în NSTE-ACS91 şi ca adjuvant la fibrinoliză în STEMI (vezi Tabelul 10-8). În singurul studiu clinic randomizat care a comparat două HBPM cap la cap, enoxaparina a fost mai eficientă decât tinzaparina.92

O meta-analiză a patru studii compuse din 999 de pacienţi a demonstrat o reducere mare (5,5% până la 2,6%, P = 0,018) a decesului sau a IM cu adăugarea de HNF la aspirină comparativ cu monoterapia cu aspirina (vezi capitolul 1). comparativ cu monoterapia cu aspirina (4,8% versus 1,8%, P = 0,001). Orientările actuale de practică susţin adăugarea unui preparat de heparină (fie HNF sau HBPM) la aspirina la pacienţii cu SCA-NSTE probabil sau cert.1

Opt studii randomizate au comparat HBPM cu HNF pe fondul aspirinei.1 Dalteparina şi fraxiparina nu au îmbunătăţit rezultatele în comparaţie cu HNF în studiile FRIC94 şi, respectiv, FRAXIS95. În două studii dublu-orb de la sfârşitul anilor 1990 (ESSENCE14 şi TIMI 11B91), enoxaparina a fost asociată cu o reducere de aproximativ 20% a compusului triplu care a fost semnificativă statistic în fiecare studiu. Două studii clinice deschise suplimentare la scară largă (A la Z,96 SYNERGY97), în care pacienţii erau mai susceptibili de a fi gestionaţi cu cateterism precoce, au comparat enoxaparina cu HNF şi au concluzionat că enoxaparina nu este inferioară HNF, confirmând astfel enoxaparina ca o alternativă eficientă.

Peterson şi colegii98 au furnizat o evaluare sistematică a rezultatelor la 21 946 de pacienţi în şase studii clinice controlate randomizate care au comparat enoxaparina cu HNF la pacienţii cu SCA-NSTE (Fig. 10-6). A existat o reducere semnificativă cu 9% a compoziţiei de deces sau IM nonfatal după 30 de zile cu enoxaparină şi nicio diferenţă în sângerarea majoră sau transfuzii de sânge. Pacienţii care au primit antitrombină înainte de randomizare au părut să experimenteze rate absolute mai mari de sângerare. Astfel, practica trecerii între antitrombine la acelaşi pacient în cursul unei singure spitalizări trebuie evitată ori de câte ori este posibil.

Având în vedere eficacitatea similară sau puţin mai bună a enoxaparinei în comparaţie cu HNF la pacienţi şi alte avantaje practice (injecţii subcutanate de două ori pe zi, absenţa necesităţii monitorizării de rutină şi dozare simplă bazată pe greutate), utilizarea enoxaparinei în general ar trebui să fie preferată faţă de HNF la majoritatea pacienţilor cu NSTE-ACS (pentru pacienţii cu risc crescut de clasa IIa sau cu risc precoce). Este planificată o strategie invazivă, beneficiile enoxaparinei trebuie cântărite în raport cu tendinţa de creştere a riscului de sângerare care a fost observată în unele studii care au comparat enoxaparina cu HNF.

Inhibitori direcţi de trombină

Există trei inhibitori parenterali direcţi ai trombinei (DTI)—hirudin, bivalirudin şi argatroban—disponibili în prezent pentru utilizare clinică în Statele Unite.99-101 Aceştia sunt denumiţi „directi” deoarece nu necesită un cofactor, la fel ca heparinele, şi inhibă direct

trombina existentă, având efecte minime asupra cascadei de coagulare proximală (fig.50). DTI-urile pot fi clasificate fie ca fiind monovalente (de exemplu, argatroban, inogatran), fie divalente (de exemplu, hirudină, bivalirudină).

O meta-analiză a cinci studii care au implicat 20 570 de pacienţi cu SCA-SSTE randomizati la un DTI versus HNF a concluzionat că DTI a redus decesul sau IM cu 20% (OR 0,80, 95% CI 0,70 până la 0,92) de la 4,6% la 3,7% cu efecte similare (OR 0,80) asupra decesului (OR 8,8). individual.102 DTI au fost asociate cu aproape dublarea ratei de sângerare majoră (1,0%

Tabelul 10-7 Dozarea agenţilor antitrombotici la pacienţii cu sindrom coronarian acut fără segment ST

*Recomandate administrări scurtate dacă cateterizare/revascularizare precoce. t10.000 UI maxim.

^ Studiat la pacienţii cu risc ridicat în TIMI 11b.

§q Dozare 24 ore dacă clearance-ul creatininei <30 ml/min.

^4000 U maxim la pacienţii cu NSTE-ACS.

|| 1000 U/h infuzie iniţială maximă; apoi titrat la un control PTT de 1,5-2,0 ori.

ACT ţintă de 200-250 de secunde (cu inhibitori de glicoproteina IIb/IIIa) sau 250-300 de secunde (fără inhibitori de glicoproteina IIb/IIIa) în timpul PCI, întrerupeţi la sfârşitul procedurii de succes dacă nu există alte indicaţii clinice pentru anticoagularea în curs

PCI, intervenţie coronariană percutanată.

Tabelul 10-8 Limitări ale heparinei nefracţionate şi comparaţie cu alte anticoagulante

Comparator

Anticoagulante

Proprietăţi independente de trombină

insuficienţă

Raport de risc (95% Cl)

mai bine

A la Z nu au inclus datele CABG.

Figura 10-6 Într-o prezentare sistematică98 a șase studii clinice randomizate care compară enoxaparina cu heparina nefracționată (HNF) la 21.946 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST (SCA-NSTE), enoxaparina a fost asociată cu o reducere semnificativă statistic statistic (0,9% a ratei de deces sau o nouă rată a decesului miocardic) 30 de zile. Ratele de sângerare majoră și transfuzii au avut tendința de a fi ușor mai mari cu enoxaparină. TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic (Cu permisiunea).

față de 0,5%; OR 1,79, IC 95% 1,29 până la 2,50), totuși, eterogenitatea definițiilor aplicate și a rezultatelor observate (atât între agenți diferiți, cât și între studii cu același agent) limitează precizia acestei estimări. În plus, reducerile evenimentelor ischemice au fost inconsecvente în diferite DTI, fără nicio dovadă de beneficiu cu agenți monovalenți (inogatran, effegatran). Astfel, la pacienții cu antecedente de trombocitopenie indusă de heparină (HIT) sau trombocitopenie indusă de heparină și sindrom de tromboză (HITTS), hirudina (și poate bivalirudina, deși datele sunt limitate) este o alternativă rezonabilă la HBPM și HNF.

Devin disponibile date cu privire la utilizarea DTI la pacienții care sunt tratați cu adjuvanti mai moderni, inclusiv tienopiridine, inhibitori intravenosi de GP IIb/IIIa și stenturi cu diluare medicamentoasă. În studiul REPLACE-280 de 6010 pacienți care au fost supuși ICP de urgență sau electivă, bivalirudina (cu utilizarea provizorie a unui blocant GP IIb/IIIa intravenos la 7% dintre pacienți) nu a fost inferioară combinației de HNF și blocant GP IIb/IIIa intravenos, așa cum a fost evaluată prin punctul final al morții cvadruple și revascularizarea vaselor țintă majore, IM. sângerare. Nu au apărut diferențe în ceea ce privește eficacitatea pe termen lung (deces, IM sau revascularizare repetată). Dintre 857 de pacienți cu SCA cu risc moderat și înalt care au fost supuși PCI în studiul PROTECT-TIMI 30103, bivalirudina a fost asociată cu o rată mai scăzută a perfuziei miocardice normale, o durată mai lungă a ischemiei la monitorizarea ECG ambulatorie în rândul pacienților cu ischemie, o tendință către o creștere mai mare a ratei de deces, a rezervei de flux de infarct miocardic sau a ratei compozite mai mari de deces coronarian, IM sau diferență. În ambele studii, transfuziile și ratele de sângerare grave au fost semnificativ reduse cu bivalirudină. Au existat, totuși, mai multe infarcte periprocedurale numeric (Fig. 10-7). În concluzie, rezultatele disponibile indică faptul că bivalirudina poate fi o alternativă mai sigură și la fel sau poate puțin mai puțin eficientă la combinația de heparină cu un blocant GP IIb/IIIa intravenos.

-4 -3 -2 -10 1 2 3

Rata evenimentului (%)

Favoare Bivalirudin Favoare UFH + GP

blocant IIb/IIa

Figura 10-7 Comparaţia bivalirudinei (cu blocant provizoriu GP IIb/IIIa intravenos) cu heparină nefracţionată (HNF) plus blocant GP IIb/IIIa intravenos în ceea ce priveşte diferenţa absolută în sângerarea majoră TIMI, infarct miocardic nou (IM) (în cea mai mare parte peri-PCI) şi beneficiul net combinat în ambele puncte finale (deosebirea netă în beneficiul clinic). REPLACE-280 şi PROTECT-TIMI 30.103 PCI, intervenţie coronariană percutanată; TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic.

Rezultatele preliminare ale studiului ACUITY, care a comparat bivalirudina cu sau fără inhibarea GP IIb/IIIa cu heparină plus inhibarea glicoproteinei IIb/IIa la 13.819 de pacienţi cu sindroame coronariene acute,104 au fost prezentate la sesiunile ştiinţifice ACC din 2006.82,105 beneficiu clinic (deces, reinfarct, revascularizare neplanificată pentru ischemie, sângerare majoră) în comparaţie cu HNF/enoxaparină plus GP IIb/IIIa, deşi rezultatele au fost determinate în principal de o reducere a sângerării. În plus, bivalirudina singură a fost neinferioară (limită de 25%) faţă de UFH/enoxaparină plus inhibitor GP IIb/IIIa pentru obiectivul final ischemic triplu (moarte, reinfarct, revascularizare neplanificată pentru ischemie). Publicarea detaliată a rezultatelor finale ar trebui să ajute clinicienii să îndrume cu privire la utilitatea relativă a acestor diferite combinaţii terapeutice. Ghidurile actuale de practică consideră că DTI sunt anticoagulante de primă linie la pacienţii cu NSTE-ACS cu antecedente de trombocitopenie indusă de heparină (cu sau fără sindrom trombotic)1 şi ca o alternativă la HNF plus blocante intravenoase GP IIb/IIIa la pacienţii PCI electiv cu risc scăzut, care prezintă risc de sângerare.106.

Au fost, de asemenea, dezvoltate DTI orale107 şi ar putea avea un rol în timpul sau după NSTE-ACS. Într-un studiu cu doze după IM, ximelagatranul a fost mai eficient decât placebo în reducerea complicaţiilor ischemice, deşi s-a observat un exces în creşterea asimptomatică a testelor funcţiei hepatice la ximelagatran. comitetul consultativ a recomandat împotriva aprobării sale.

Inhibitori ai factorului Xa

Au fost dezvoltaţi mai mulţi inhibitori puri parenterali110 şi oral111 ai factorului Xa şi o pentazaharidă parenterală sintetică (fondaparinux)112 este aprobată pentru utilizare în prevenirea şi tratamentul venotromboembolismului. Studiul OASIS-5113 a comparat fondaparinux 2,5 mg administrat subcutanat o dată pe zi cu enoxaparină (1 mg/kg SC la fiecare 12 ore) la 20 078 de pacienţi cu SCA-SSTE. Fondaparinux nu a fost inferior enoxaparinei în ceea ce priveşte eficacitatea primară compusă triplă de deces, IM sau ischemie recurentă timp de 9 zile (5,8% faţă de 5,7%, HR 1,01 [0,90 până la 1,13]). Fondaparinux a fost asociat cu aproximativ jumătate din numărul de evenimente hemoragice majore (2,2% faţă de 4,1%, HR = 0,52, P < 0,001) şi cu un sfert mai puţine transfuzii, deşi dozarea de enoxaparină, în special în perioada angiografiei coronariene şi a PCI (când a fost adăugată HNF), poate să nu fi fost optimă în plus faţă de. Ratele mortalităţii la 30 de zile (P = 0,02) şi la 6 luni (P = 0,05) au fost mai scăzute cu fondaparinux. Studiile în

desfăşurare evaluează pentazaharidele cu acţiune prelungită (idraparinux, administrat SC o dată pe săptămână) şi inhibitorii orali ai factorului Xa.

Alte anticoagulante

Medicamentele cu ţinte proximale în cascada de coagulare, cum ar fi anticorpii factorului tisular (TF), inhibitorii căii TF şi inhibitorii complexului TF/fVIIa, sunt în stadiile incipiente ale dezvoltării clinice.114 Medicamentele care modulează porţiunea intermediară a cascadei (inhibitorii factorului IX şi ai căii proteinei C) sunt de asemenea în curs de dezvoltare. Medicamentele care vizează TF sau complexul TF/FVIIa blochează iniţierea cascadei de coagulare şi par a fi inhibitori puternici ai noii generaţii de trombine. În schimb, inhibitorii porţiunii medii a cascadei previn trombogeneza prin atenuarea propagării coagulării. Din cauza complexităţii şi redundanţei biologice a sistemului de coagulare, este dificil de prezis din studiile mecaniciste ex vivo, care, dacă există, dintre aceste strategii vor fi cele mai utile în practica clinică, deşi studiile clinice sunt în curs de desfăşurare cu mai mulţi dintre aceşti compuşi.

STRATEGIE INVAZIVĂ VERSUS CONSERVATORĂ PENTRU CATETERIZARE CARDIACĂ

Pe lângă măsurile farmacologice utilizate pentru tratarea pacienţilor cu UA/NSTEMI, una dintre cele mai importante decizii în timpul spitalizării este strategia timpurie de îngrijire privind angiografia coronariană şi revascularizarea rezultată. Scopurile angiografiei coronariene sunt de a oferi informaţii despre prognosticul pe baza localizării şi extinderii aterosclerozei coronariene şi de a identifica pacienţii care vor beneficia clinic de revascularizare (fie percutanată, fie chirurgicală). O strategie conservatoare timpurie se referă la managementul medical al pacienţilor, rezervând utilizarea angiografiei coronariene şi a revascularizării pentru dovezi de ischemie recurentă în repaus (sau cu activitate minimă) sau un test de stres puternic pozitiv înainte de descărcare. O strategie invazivă precoce se referă la recomandarea de rutină pentru angiografia coronariană şi revascularizare (în decurs de 12 până la 48 de ore de la prezentare) la pacienţii fără contraindicaţii.

Au fost efectuate mai multe studii clinice pentru a evalua întrebarea care strategie este superioară în tratamentul pacienţilor cu UA/NSTEMI. Studiile timpurii, cum ar fi TIMI III B115 şi VANQWISH116, au arătat rezultate clinice similare, indiferent de strategia de tratament. Cu toate acestea, studiile mai contemporane care au folosit tehnici moderne antiplachetare, antitrombotice şi de cateterizare, inclusiv FRISC II117 şi TACTICS-TIMI 18,118 au arătat un beneficiu semnificativ din urmărirea unei strategii invazive timpurii, în special la pacienţii care au indicatori de risc ridicat.

Pentru a reconcilia diferenţele dintre studiile clinice de strategii invazive versus conservatoare, au fost efectuate trei meta-analize. Fiecare dintre cele trei meta-analize119-121 a demonstrat un beneficiu pentru o strategie invazivă timpurie în comparaţie cu o strategie conservatoare timpurie. O meta-analiză a lui Mehta şi colegii care a inclus TIMI 3B, VANQWISH, FRISC II, TACTICS şi alţii119 a concluzionat că o strategie invazivă de rutină a

fost asociată cu o reducere semnificativă a decesului sau IM, o tendinţă nesemnificativă spre mai puţine decese şi o reducere relativă semnificativă a IM numai până la sfârşitul urmăririi, cu o reducere mai mare mai mare a unui eveniment mai târziu (figură o reducere mai mare decât cea mai mică). 10-8). O analiză de meta-regresie120 a arătat că cei mai semnificativi predictori ai beneficiilor unei strategii invazive timpurii au fost utilizarea tratamentului antiplachetar agresiv (definit ca utilizarea unui blocant GP IIb/IIIa intravenos sau a tienopiridinei în plus faţă de aspirină) şi stentarea intracoronariană în grupul invaziv timpuriu, o concluzie susţinută înainte de două studii efectuate de TIMI şi III. (TACTICS-TIMI 18) aceşti agenţi erau disponibili în mod obişnuit.122 Aceste analize combinatorii au consolidat dovezile pentru o strategie invazivă de rutină.

Un studiu este în contrast cu datele care favorizează o strategie invazivă timpurie. În studiul ICTUS pe 1200 de pacienţi cu NSTE-ACS, o creştere a troponinei T şi fie modificări electrocardiografice ischemice, fie un istoric documentat de CAD, randomizarea la o strategie invazivă precoce versus o strategie invazivă selectivă a demonstrat rate similare de deces, IM sau reinterne pentru SCA la 1 an123. cateterizare şi revascularizare în braţul conservator şi o perioadă de urmărire relativ scurtă în comparaţie cu alte studii.124

În rezumat, majoritatea datelor sugerează un beneficiu pentru pacienţii cu NSTE-ACS care sunt trataţi cu o strategie invazivă precoce. Acest beneficiu pare să fie deosebit de puternic la pacienţii cu indicatori de risc ridicat (Tabelul 10-9), cu cel mai puternic beneficiu pentru acei pacienţi cu deviaţie de segment ST şi troponine cardiace crescute. În absenţa acestor constatări, se oferă o recomandare egală pentru oricare dintre strategii în ghidurile de practică clinică.1 Trebuie remarcat, totuşi, că pacienţii trataţi conservator trebuie trataţi invaziv dacă dezvoltă indicatori de risc ridicat sau au un test de stres puternic pozitiv înainte de externare. Odată întreprinsă o strategie invazivă, decizia de revascularizare se bazează pe rezultatele angiografiei coronariene şi este similară cu indicaţiile de revascularizare la pacienţii cu angină cronică stabilă125, cu o indicaţie mai puternică pentru o anumită formă de revascularizare datorită severităţii simptomelor prezente.

EXTERIARE DE LA SPITALARE ŞI ÎNGRIJIRI POSTSPITALARE

După stabilizarea iniţială a unui episod de NSTE-ACS cu terapie medicală şi/sau revascularizare, pacienţii rămân cu risc crescut de evenimente cardiovasculare majore timp de 1 până la 3 luni, iar apoi revin la un profil de risc care se aproximează la

Studiu

Rutină

Selectiv

Nr./Total (%) Nr./Total (%)

Randomizare la externarea din spital

externare din spital pentru urmărire

Randomizare pentru urmărire

TIMI 3B VANQWISH MATE FRISC II TACTICS VINO

RITA 3 Subtotal

86/740 (11,6) 152/462 (32,9) 16/111 (14,4) 127/1222 (10,4) 81/1114 (7,3) 4/64 (6,3) 95/895 (10,6) 561/260 (10,6)

101/733 (13,8)

139/458 (30,3) 11/90 (12,2) 174/1235 (14,1) 105/1106 (9,5) 15/67 (22,4) 118/915 (12,9)

663/4604 (14,4)

Odds Ratio 95% Cl

0,1 0,2 0,5 1 2 5 10

Figura 10-8 Compoziţie de deces sau infarct miocardic (IM) în spital, după externare şi, în general, în studiile de rutină (invazivă timpurie) versus selectivă (conservatoare timpurie) a sindromului coronarian acut (SCA). deces sau IM după externarea din spital pentru urmărire, P = 0,001; deces sau IM de la randomizare până la urmărire, P = 0,06. Rezultatele modelului cu efecte aleatoare: deces sau IM de la randomizare până la externarea, risc relativ (RR) 1,31,95% CI 0,85 până la 2,01; deces sau IM după externarea din spital pentru urmărire, RR 0,65, IC 95% 0,46 până la 0,91; deces sau IM de la randomizare până la urmărire, RR 0,82, IC 95% 0,68 până la 0,99.

Favoruri Favoruri

selectiv de rutină

profilul pacienţilor cu BC cronic stabilă. Astfel, instituirea unui plan cuprinzător de externare eficient este crucială pentru a preveni evenimentele ischemice recurente precoce. Căile critice şi diverse instrumente de descărcare sunt utile pentru a creşte aderarea la ghidurile de tratament şi au fost asociate cu rezultate clinice îmbunătăţite.

Majoritatea pacienţilor pot fi externaţi în 24 de ore după o evaluare neinvazivă normală sau cu risc scăzut sau în 24 de ore după PCI necomplicată. Pacienţii care sunt gestionaţi cu CABG

şi nu au probleme postoperatorii majore pot fi, în general, vizaţi pentru externare la domiciliu sau într-o unitate de reabilitare de scurtă şedere în zilele postoperatorii 5 până la 7. Trei obiective importante în perioada de externare includ

Tabelul 10-9 Indicatori cu risc ridicat care favorizează o strategie invazivă timpurie pentru pacienţii cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST

Angină/ischemie recurentă în repaus sau cu activităţi de nivel scăzut în ciuda terapiei intensive anti-ischemice

Troponină cardiacă crescută (I sau T)

Depresie nouă sau probabil nouă a segmentului ST

Angină/ischemie recurentă cu simptome de ICC, galop S3, edem pulmonar, agravare a raliului sau insuficienţă mitrală nouă sau agravată

Constatări cu risc ridicat privind testele de stres neinvazive

Funcţia ventriculară stângă deprimată (FE < 40%) la teste neinvazive

Instabilitate hemodinamică

Tahicardie ventriculară susţinută

Intervenţie coronariană percutanată (ICP) în decurs de 6 luni

Grefa anterioară de bypass coronarian (CABG)

CABG, grefa de bypass coronarian; EF, fracţia de ejecţie; PCI, intervenţie coronariană percutanată.

O abordare multidisciplinară care implică medici şi asistenţii acestora, asistente, farmacişti, dieteticieni şi specialişti în reabilitare poate ajuta la atingerea acestor obiective. Gluckman şi asociaţii126 au dezvoltat o abordare „ABCDE" (Tabelul 10-10) pentru managementul NSTE-ACS care oferă un mijloc practic şi sistematic de implementare a medicinei bazate pe dovezi, incluzând atât medicaţia (Tabelul 10-11) cât şi modificarea stilului de viaţă (Tabelul 10-12) în practica clinică.

Tabelul 10-10 Abordarea ABCDE pentru managementul sindromului coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST

A: Terapie antiplachetă, anticoagulare, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, blocarea receptorilor de angiotensină

Aspirina: >75 mg pe zi, continua pe termen nelimitat. Doze mai mari post stentare.

Anticoagulare: fibrilaţie atrială, tromb VS, anomalii severe ale mişcării peretelui

ACE-I: insuficienţă cardiacă congestivă, FEVS < 0,40, hipertensiune arterială, diabet. (Poate înlocui ARB dacă nu toleraţi ACE-I).

B: p-blocadă, controlul tensiunii arteriale

P-blocadă: toți pacienții fără contraindicații absolute

Controlul tensiunii arteriale: obiectiv < 130/85 mm Hg folosind modificări ale stilului de viaţă şi medicamente după cum este necesar.

C: Tratamentul colesterolului, Renunțarea la fumat

Colesterol: dieta scăzută în grăsimi saturate (<7% calorii totale), colesterol scăzut (<200 mg/zi) bogată în peşte cu acizi graşi omega-3

(sau completat cu suplimente de omega-3 de 1 g/zi). Obiectivul LDL este <<100 mg/dL (ţintă opţională <70 mg/dL).

Ţigări: întreabă, sfătuieşte încetarea, evită expunerea la mâna a doua

D: Managementul diabetului, Dieta

Diabet: Scopul hemoglobinei glicozilate <7%, tratarea altor factori de risc

Dieta: saraca in grasimi saturate si colesterol, bogata in peste grasi omega-3, legume proaspete, cereale integrale. Scopul indicelui de masă corporală 18,5-24,9 kg/m2. Măsuraţi în mod obişnuit circumferinţa taliei, obiectiv <40 inch (bărbaţi), <35 inch (femei).

E: Exerciţiu: în mod ideal, >30 de minute pe zi, completat de un stil de viaţă activ. Consultaţi reabilitarea cardiacă/prevenţia secundară pentru pacienţii cu factori de risc multipli sau dacă este necesar un program de exerciţii supravegheate din cauza stării de risc ridicat.

Adaptat de la Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Instable Angina and Non-Segment Elevation Myocardial Infarct: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee of Untable Management of Patients with Untable Management of Angina). Disponibil la: http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable/pdf.

Tabelul 10-11 Medicamente de externare pentru pacienţii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST (NSTE-ACS)

Aspirina (75 până la 325 mg pe zi)

Clopidogrel (75 mg pe zi pentru pacienţii cu intoleranţă la aspirină) sau în plus faţă de aspirină pentru o perioadă de până la 9 luni P-Blocker în absenţa contraindicaţiilor absolute

Agent hipolipemiant şi dietă la pacienţii cu LDL > 130 sau LDL > 100 după dieta terapie

Inhibitor ECA (sau ARA dacă nu tolerează ECA-I) pentru pacienţii cu ICC, disfuncţie VS (FE < 40%), hipertensiune arterială sau diabet zaharat Sublinguală sau nitroglicerină prin pulverizare cu instrucţiuni privind utilizarea corespunzătoare

Adaptat de la Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Instable Angina and Non-Segment Elevation Myocardial Infarct: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee of Untable Management of Patients with Untable Management of Angina). Disponibil la: http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable/pdf.

Tabelul 10-12 Modificări ale stilului de viaţă

Terapie antiplachetă, anticoagulare, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, blocarea receptorilor de angiotensină

Toţi pacienţii fără contraindicaţie absolută trebuie să fie externaţi pe aspirină pentru a fi continuat pe termen nelimitat.1,42 Terapia anticoagulante orală la externare este recomandată pacienţilor cu fibrilaţie atrială sau tromb ventricular stâng (VI) şi este rezonabilă la pacienţii cu disfuncţie VS şi anomalii extinse ale mişcării peretelui regional1,42. warfarină cu terapie antiplachetă. ACE-I este indicat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, fracţie de ejecţie VS <0,40, hipertensiune arterială sau diabet zaharat1,42. Pentru pacienţii cu intoleranţă la ACE-I, un blocant al receptorilor de angiotensină poate fi înlocuit.

^-Blockade, controlul tensiunii arteriale

P-blocantele sunt recomandate tuturor pacienţilor în absenţa contraindicaţiilor absolute1,42 (vezi Medicamente antiischemice, mai devreme). Doza trebuie ajustată după cum este necesar pentru a gestiona angina pectorală şi tensiunea arterială, cu o tensiune arterială ţintă de <130/80 mm Hg.

Tratament pentru colesterol, ţigară

Renunţarea la fumat

Obiectivul principal al managementului colesterolului la pacienţii după SCA ar trebui să fie un LDL-C ţintă substanţial mai mic de 100 mg/dL (cu o ţintă opţională de <70 mg/dL).128 Statinele, iniţiate înainte de externare, sunt preferate ca agenţi de primă linie pentru a scădea LDL-C la pacienţii cu un LDL-C <100 mg/dL (de exemplu, în combinaţie cu alte

medicamente mai mici, dacă ezetimib 10 mg/zi, sechestranţi ai acizilor biliari sau niacină) poate fi necesar la pacienţii al căror LDL-C este > 100 mg/dL. Un obiectiv cheie suplimentar este reducerea non-HDL-C (colesterolul total minus HDL colesterol) la substanţial <130 mg/dL.129 Dacă trigliceridele sunt de 200 până la 499 mg/dL după iniţierea terapiei de scădere a LDL-C, atunci se poate adăuga un fibrat sau niacină. Pentru pacienţii cu niveluri mai mari de trigliceride, fibratul sau niacina trebuie luate în considerare înainte de a iniţia terapia de scădere a LDL-C.

În studiul PROVE-IT-TIMI 22, 130 4162 de pacienţi spitalizaţi cu SCA au fost randomizaţi în decurs de 10 zile fie la pravastatină 40 mg, fie la atorvastatină 80 mg pe zi şi urmaţi în medie 24 de luni. Atorvastatina 80 mg a redus în continuare LDL-C median (62 mg/dL faţă de 95 mg/dL, P < 0,001), iar pacienţii au prezentat 16% decese sau evenimente cardiovasculare majore pe parcursul a 2 ani (P = 0,005). În mod interesant, reducerea evenimentelor clinice a devenit evidentă destul de devreme (în 30 de zile) după iniţierea terapiei.131 Un corolar important observat în PROVE-IT-TIMI 22 a fost că efectele antiinflamatorii acute au fost asociate cu rezultate clinice mai bune. Într-o analiză retrospectivă, pacienţii care au atins un nivel CRP <2 mg/L au avut rate mai mici ale evenimentelor decât cei care au avut niveluri mai mari ale CRP, indiferent de LDL-C atins (Fig. 10-9).210 Confirmarea prospectivă a relaţiei dintre atingerea obiectivelor duale şi rezultatele clinice îmbunătăţite este în curs de desfăşurare în studiile în curs.

În faza Z a studiului de la A la Z, 132 4487 de pacienţi post-SCA au fost randomizaţi la o iniţiere precoce a statinei intensive (simvastatină 40 mg/zi timp de 1 lună, urmată de 80 mg/zi ulterior) sau un regim conservator întârziat cu statine constând în dietă cu placebo timp de 4 luni, urmată de 20 mg/zi în medie după o perioadă de 20 de ani. O tendinţă favorabilă către o rată mai scăzută a obiectivului principal compozit al morţii cardiovasculare, IM nonfatal, readmisia pentru SCA şi accidentul vascular cerebral a fost observată la braţul cu statine intensive precoce (14,4% faţă de 16,7% pentru braţul conservator întârziat, P = 0,14). Deşi nu a fost evidentă nicio diferenţă între aceste braţe în primele 4 luni după randomizare, între 4 luni până la sfârşitul studiului, compozitul primar a fost redus semnificativ cu 25% în grupul cu doză mare de simvastatină (P = 0,02).

Datele disponibile susţin acum utilizarea unui regim intensiv de statine, cum ar fi atorvastatina 80 mg/zi la pacienţii după SCA, de preferinţă începând în timpul admiterii index. Reducerea CRP pare a fi un obiectiv la fel de important. Studiul IMPROVE IT compară combinaţia de pilule simvastatină/ezetimib cu simvastatină în monoterapie la 10.000 de pacienţi stabilizaţi în decurs de 10 zile după admiterea pentru SCA.

Litera C (pentru ţigări) din mnemonicul ABCDE reaminteşte, de asemenea, furnizorului de servicii medicale să întrebe pacientul despre starea sa de tutun. Pacienţii şi membrii familiei ar trebui să fie încurajaţi cu tărie să renunţe la fumat şi trebuie îndemnată evitarea expunerii la fumul de tutun din mediu la locul de muncă şi acasă.

Managementul diabetului, Dieta

Scopul managementului diabetului este o hemoglobină glicozilată <7%. O dietă care limitează grăsimile saturate şi colesterolul alimentar, deşi bogată în peşte gras omega-3, legume şi cereale integrale, este recomandată pentru a atinge un indice de masă corporală obiectiv de 18,5 până la 24,9 kg/m2 (greutate în kg/înălţime în metri pătraţi).1 Circumferinţa taliei ar trebui măsurată ca parte a evaluării, iar valorile crescute în stilul de viaţă la bărbaţi > 40 inchi la femei ar trebui să declanşeze modificări şi luarea în considerare a strategiilor de tratament pentru sindromul metabolic.

Exercita

În mod ideal, toţi pacienţii ar trebui să facă exerciţii pentru minim 30 de minute, de preferinţă zilnic, dar cel puţin 3 până la 4 zile pe săptămână, completate de o creştere a activităţilor zilnice de viaţă, cum ar fi mersul pe jos în pauzele de lucru, grădinărit şi munca casnică.

CONSIDERAŢII SPECIALE

Sindromul cardiac X

Termenul „sindrom cardiac X", sau mai simplu „sindrom X", a fost introdus în 1973 de Kemp într-un editorial134, comentând un studiu care a investigat ECG şi răspunsurile hemodinamice la stimularea atrială la pacienţii cu dureri toracice şi angiografii coronariene normale.135 Un subgrup interesant de pacienţi, etichetat grupul X, a avut o modificare tipică a performanţei miocardice şi a funcţiei ECG miochimice. producţia de lactat în concordanţă cu ischemia miocardică. Cele trei trăsături caracteristice ale acestei entităţi clinice includ: (1) disconfort anginos la efort, (2) deprimarea segmentului ST la testarea pe banda de alergare şi (3) angiografia coronariană normală (inclusiv nicio dovadă de spasm spontan sau inductibil). ECG se modifică în timpul efortului), iar mecanismele patogenice responsabile pentru această afecţiune par a fi multiple, includem sindromul cardiac X în acest capitol deoarece până la 15% dintre pacienţii cu SCA nu au dovezi hemodinamice semnificative de CAD prin angiografia convenţională.138 Important, sindromul cardiac X nu trebuie confundat cu „sindromul metabolic X" circumferinţă, trigliceride crescute, hipertensiune arterială, glicemie crescută a jeun sau HDL deprimat)139, deşi un număr mic de pacienţi pot avea ambele afecţiuni.

Cele două mecanisme patogenice majore despre care se crede că sunt responsabile pentru sindromul cardiac X sunt disfuncţia microvasculară coronariană140 şi sensibilitatea anormală la durere cardiacă (oricare sau ambele pot fi prezente la orice individ).141 Prezenţa disfuncţiei microvasculare este susţinută de studiile care au demonstrat afectarea endoteliului-dependenţi, inclusiv la pacienţii cu hiperactivitate coronariană şi spaniolă arterială; niveluri anormale de mediatori metabolici/hormonali ai tonusului vascular (scăderea producţiei de oxid nitric, deficit de estrogen, eliberarea peptidelor endogene neuropeptida Y, endotelina-1); sensibilitate crescută la stimularea simpatică cu tonus simpatic crescut; şi constricţie prearteriolară şi/sau vasoconstricţie coronariană ca răspuns la efort, care se poate datora, parţial, agregabilităţii plachetare crescute.142,143.

Observaţiile conform cărora nivelurile CRP sunt crescute în sindromul cardiac X144 şi că CRP a fost legată de disfuncţia endotelială145 sunt mai multe dovezi ale importanţei potenţiale a mecanismului microvascular al funcţionării coronariene.

Sensibilitatea anormală a durerii cardiace este un mecanism neischemic care pare să fie, de asemenea, operativ la o proporţie substanţială de pacienţi cu sindrom cardiac X. Studiile au demonstrat o percepţie îmbunătăţită a durerii146, un răspuns exagerat al durerii la adenozină, eliberare anormală de potasiu interstiţial şi activarea cortexului insulei anterioare drepte care poate duce, de asemenea, la o funcţie neuronală anormală şi o percepţie microvasculară anormală. sunt operative ca anomalii independente şi că la unii pacienţi, sindromul cardiac X se manifestă doar datorită prezenţei disfuncţiei microvasculare coronariene la pacienţii cu percepţia crescută a durerii cardiace.143

Asigurarea cu privire la prognosticul general excelent rămâne primul pas în managementul pacienţilor cu sindrom cardiac X. Tratamentele pentru prevenirea anginei se încadrează, în general, într-una dintre cele patru categorii majore: anti-ischemici, agenţi care îmbunătăţesc funcţia endotelială, analgezice şi abordări ale stilului de viaţă/comportamental. depresie de segment ST indusă de efort, mai puţine episoade de ischemie silenţioasă prin monitorizarea Holter, îmbunătăţirea microcirculaţiei şi o mai bună calitate a vieţii. Datele din studiile clinice au susţinut, de asemenea, (inconsecvent) un rol pentru nitraţi şi blocanţii canalelor de calciu, în special pentru a reduce angina pectorală indusă de efort şi modificările ischemice ale ST. Nicorandil149 (un deschizător de canale de potasiu sensibil la adenozină trifosfat, care are şi efecte asemănătoare nitratului) şi trimetazidina150 (un inhibitor al fosforilării oxidative care schimbă producţia de energie de la acizii graşi liberi la oxidarea glucozei) au fost, de asemenea, asociate cu îmbunătăţiri ale toleranţei la efort, în timp ce blocanţii aminofili au un rol mai limitat la pacienţii selectaţi.

Deoarece afectarea funcţiei endoteliale normale a microvasculaturii coronariene care are ca rezultat o rezervă inadecvată de flux pare să joace un rol important la unii pacienţi cu sindrom cardiac X, terapiile care vizează îmbunătăţirea funcţiei endoteliale au fost încercate cu succes modest. Într-un studiu controlat cu placebo, pravastatina 40 mg/zi a îmbunătăţit dilataţia mediată de fluxul arterei brahiale, durata efortului şi timpul până la ischemie la pacienţii cu sindrom cardiac X.151 Un studiu care combină inhibiţia ECA cu terapia cu statine a sugerat că aceşti agenţi pot îmbunătăţi funcţia endotelială şi calitatea vieţii în cazul sindromului X oxidativ determinat de stresul oxidativ şi de muncă. activitatea dismutază) în peretele vascular.152 Terapia cu estrogeni, în timp ce îmbunătăţeşte vasomoţia coronariană dependentă de endoteliu la unele femei în postmenopauză cu sindrom cardiac X, este controversată, în special în lumina studiilor randomizate de substituţie hormonală care demonstrează un risc crescut de evenimente cardiovasculare.153

Atunci când medicamentele anti-ischemice şi statinele se dovedesc ineficiente în controlul simptomelor, se recomandă un studiu de terapii pe bază de analgezice, având în vedere dovezile de percepţie alterată a durerii somatice şi viscerale la unii pacienţi cu sindrom cardiac X. Imipramina a redus durerea toracică în studiile controlate cu placebo, inclusiv studii cu 154 şi fără terapie anti-ischemică de fond155. Monitorizarea efectelor secundare

(de exemplu, ameţeli, uscăciunea gurii, constipaţie) este necesară deoarece acestea pot avea un impact negativ asupra calităţii vieţii.154 Tehnicile de electrostimulare precum stimularea nervoasă electrică transcutanată156 şi stimularea măduvei spinării157 au redus simptomele în studiile la pacienţii cu angină şi angiograme coronariene normale şi, astfel, pot fi considerate medicamente refractare la pacienţii cu angină multiplă. Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte capacitatea de efort şi întârzie apariţia anginei induse de efort, în special în rândul pacienţilor care sunt decondiţionaţi.158 Abordările cognitiv-comportamentale structurate, în special dacă sunt instituite devreme după diagnostic, pot fi utile pentru a reduce durerea toracică şi morbiditatea psihologică asociată cu sindromul cardiac X.159-162.

Deoarece există o eterogenitate în rândul pacienţilor diagnosticaţi cu sindrom cardiac X, se recomandă o abordare individualizată bazată pe pacient, care încearcă să obţină un control optim al simptomelor, folosind mai multe discipline dacă este necesar. Asigurarea cu privire la prognosticul excelent pe termen mediu împreună cu o apreciere simpatică de către medic a impactului negativ asupra calităţii vieţii pe care pacienţii îl experimentează adesea sunt cheia succesului. O abordare treptată şi în mare măsură empirică este descrisă în Figura 10-10, în aşteptarea datelor suplimentare din studiile randomizate.

Consumul de cocaină şi sindroamele coronariene acute

Consumul de cocaina are ca rezultat o crestere marcata a tonusului simpatic prin blocarea recaptarii norepinefrinei din sinapse de catre neuronii preganglionari. Consumul de cocaină favorizează ischemia şi infarctul miocardic prin mai multe mecanisme, inclusiv creşterea necesarului miocardic de oxigen, scăderea aportului miocardic de oxigen şi accelerarea aterosclerozei şi trombozei.163 Cererea de oxigen este crescută prin creşterea frecvenţei cardiace, a contractilităţii miocardice şi a stresului cu efectul peretelui (Ş-adrenergic); aportul este limitat de vasoconstricţie (efecte a-adrenergice). Cu toate acestea, toxicitatea cardiovasculară nu se limitează la efectele dinamice. Cocaina produce, de asemenea, leziuni endoteliale, activarea şi agregarea trombocitelor sporite şi scăderea inhibitorului activatorului de plasminogen.163 Deşi riscul de evenimente este cel mai mare atunci când concentraţiile de cocaină în sânge sunt maxime şi efectele ritmului cardiac şi ale tensiunii arteriale sunt evidente, aceste mecanisme fiziopatologice alternative pot ajuta la explicarea de ce pacienţii care folosesc cocaină au riscul crescut de cocaină pentru un eveniment cardiac care continuă să scadă.

femeile aflate la menopauză dacă nu există contraindicaţii; necesitatea de a echilibra potenţialul de risc crescut de complicaţii trombotice

Figura 10-10 O abordare treptată a diagnosticului şi managementului pacienţilor cu sindrom X.

Utilizarea obişnuită a cocainei în rândul pacienţilor care se prezintă la secţiile de urgenţă cu dureri toracice şi diferenţele de tratament dintre ischemia coronariană indusă de cocaină şi pacienţii fără consum de cocaină impun ca furnizorul de asistenţă medicală să fie vigilent la posibilitatea consumului în rândul tuturor pacienţilor. Utilizarea blocanţilor selectivi ai receptorilor Ş-adrenergici poate exacerba vasoconstricţia coronariană la consumatorii de cocaină prin crearea unui exces relativ de stimulare Ş-adrenergică. Prin urmare, utilizarea blocanţilor Ş selectivi (spre deosebire de blocantele a-şi-Ş mixte) ca agenţi de primă linie pentru ischemia miocardică legată de cocaină este descurajată.163 Vaspasmul legat de cocaină poate fi inversat de verapamil, nitroglicerină şi blocanţi a-adrenergici, cum ar fi fentolamina. Nitraţii şi blocanţii canalelor de calciu şi benzodiazepinele sunt în general considerate tratament de primă linie pentru ischemia legată de cocaină.1 Clinicianul trebuie să reţină, totuşi, că tromboza coronariană nu este puţin frecventă în cazul consumului de cocaină, iar aspirina şi alte măsuri antitrombotice trebuie luate. În prezenţa ischemiei refractare poate fi necesară cateterizarea cardiacă cu intervenţie percutanată.1

Femei

Deşi CHD a fost în mod tradiţional considerată o boală a bărbaţilor de vârstă mijlocie, aproximativ 43% dintre pacienţii externaţi cu SCA din spitalele din SUA în 2003 au fost femei.5 În general, femeile diagnosticate cu NSTE-ACS ar trebui tratate într-o manieră similară bărbaţilor, în ciuda unei subreprezentări a femeilor în literatura de specialitate publicată care serveşte drept dovezi primare pentru ghiduri de tratament. O serie de observaţii cheie care se referă la femei (în medie) ar trebui să fie reţinute. Femeile cu NSTE-ACS tind să fie mai în vârstă decât bărbaţii, cu o incidenţă a bolii coronariene care întârzie cu aproximativ un deceniu până la a şaptea decadă.164 Prezentarea „tipică" a SCA, care se bazează pe studii anterioare predominant la bărbaţi, diferă de prezentarea „tipică" la femei, care este mai complexă şi mai multifactorială165. disfuncţii166) sunt mai frecvente la femei decât la bărbaţi. Diferenţele în distribuţia şi sinergia factorilor de risc tradiţionali şi noi (de exemplu, CRP,167 anemie168) între sexe pot explica profilul unic de risc ridicat al anumitor subgrupuri de femei cu o stare dismetabolică prelungită,169 cum ar fi femeile la menopauză prematură care au şi diabet zaharat170 sau care fumează171. (de exemplu, deficienţa de estrogen) poate fi responsabilă pentru diferenţele observate în profilurile biomarkerilor (troponină mai scăzută, BNP mai mare).172

Evaluarea femeilor cu biomarkeri, ECG, testare neinvazivă şi angiografia coronariană ar trebui să fie similară cu o evaluare la bărbaţi, deşi câteva puncte merită subliniate. Anomaliile de repolarizare la ECG de repaus sunt predictori puternici independenţi ai evenimentelor CHD, mortalităţii şi ICC la femeile în postmenopauză.173,174 Testarea ECG de efort este mai puţin specifică la femei, iar adăugarea unui studiu imagistic la ECG de stres îmbunătăţeşte acurateţea diagnosticului. evaluarea încărcării plăcii, a reactivităţii vasculare177 şi a capacităţii funcţionale178) poate fi de o importanţă relativ mai mare la femei.165 La fel ca bărbaţilor, femeile cu un indicator de risc ridicat sau cu rezultate ale testelor neinvazive cu risc ridicat ar trebui să fie trimise pentru angiografia coronariană,

înţelegând că femeile prezintă un risc mai mare de complicaţii hemoragice, parţial din cauza greutăţii corporale mai înaintate, a vârstei şi a funcţiei renale mai scăzute.

Motivele pentru care femeile tind să fie tratate mai puţin intens decât bărbaţii sunt probabil complexe şi multifactoriale.179 Cu toate acestea, subutilizarea terapiilor dovedite în NSTE-ACS care au un raport beneficiu:risc ridicat (de exemplu, aspirina, statine) indică prezenţa unei prejudecăţi de sex180 care persistă în ciuda publicării a numeroase ghiduri de tratament în trecut181. angiografie şi revascularizare181, în parte datorită prezenţei BC epicardice mai puţin extinse. Observaţia că femeile continuă să aibă rezultate ajustate modest mai slabe (în special în incidenţa anginei recidivante şi a ICC)182 după revascularizare, în ciuda bolii epicardice mai puţin extinse, sugerează că nu avem o înţelegere adecvată a relaţiilor dintre diferenţele de gen în simptome, factori de risc şi fiziopatologie. independent de ratele de morbiditate şi mortalitate CHD la femei.184

Diabet zaharat

Prevalenţa diabetului zaharat a crescut cu 61% în Statele Unite între 1990 şi 2000, unele state înregistrând rate de diabet diagnosticat de peste 10%.5 Deoarece ratele de deces prin boli de inimă în rândul adulţilor cu diabet zaharat sunt de două până la patru ori mai mari decât la adulţii fără diabet şi pentru că aproape două treimi dintre toţi diabeticii mor din cauza unei forme de inimă sau a pacienţilor cu diabet zaharat STE5 merită o atenţie deosebită18.

În Registrul global al evenimentelor coronariene acute, mai mult de o pătrime dintre pacienţii cu NSTE-ACS aveau diabet zaharat.186 Diabeticii tind să aibă un număr mai mare de comorbidităţi, cum ar fi vârsta înaintată, antecedente coronariene, antecedente de insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială şi obezitate – deşi sunt mai puţin probabil să fumeze. Cu toate acestea, după ajustarea multivariată, diabetul însuşi conferă un risc crescut de deces sau de complicaţii ischemice cu 20% până la 30%.187

Terapiile medicale consacrate pentru NSTE-ACS ar trebui administrate diabeticilor, aşa cum sunt şi celor care nu sunt diabetici, cu o atenţie suplimentară îndreptată către controlul strict al glicemiei. Diabeticii au un rezultat pe termen lung mai rău după revascularizare în comparaţie cu cei nondiabetici, în special după PCI,188 deoarece au un risc mai mare de restenoză şi progresia bolii a leziunilor nevinovate. Utilizarea inhibitorilor GP IIb/IIIa şi a stenturilor intracoronariane pare a fi de un beneficiu deosebit la diabeticii care suferă PCI.189 Cu utilizarea arterei mamare interne stângi ca conductă de bypass, CABG este preferată faţă de PCI la diabeticii cu boală multivasală190, deşi sunt necesare studii suplimentare cu terapii mai noi (de exemplu, eluarea medicamentoasă a rolului optim al stenturilor PCI, pentru determinarea rolului optim al PCI). la diabetici.

Bătrânii

Boala coronariană prevalentă creşte odată cu îmbătrânirea. Ca urmare, pacienţii vârstnici sunt suprareprezentaţi în rândul pacienţilor cu boală coronariană. Se raportează că 20% din spitalizările pentru IM şi, deoarece rezultatele adverse sunt mai răspândite la vârstnici, 30%

din decesele prin IM sunt observate la 5% din populaţia SUA în vârstă de 80 de ani.191 În ciuda poverii riscului la pacienţii vârstnici, terapiile bazate pe dovezi sunt subutilizate în această grupă de vârstă192-1.

Comorbidităţile medicale şi cardiace mai frecvente afectează toate aspectele diagnosticului şi managementului pacienţilor vârstnici cu NSTE-ACS. Factorii de risc şi diferenţele fiziologice sunt, de asemenea, manifeste în îngrijirea pacienţilor vârstnici cu SCA-NSTE. În registrul TIMI III, pacienţii vârstnici au avut mai multe şanse de a avea hipertensiune arterială sistemică şi antecedente de infarct miocardic, dar mai puţin probabil să aibă hipercolesterolemie, antecedente familiale de boală coronariană sau să fumeze decât persoanele care nu sunt în vârstă. disfuncţii.195 În plus, funcţia hepatică şi renală redusă are ca rezultat metabolismul afectat şi clearance-ul medicaţiei. Pacienţii vârstnici tind să aibă complianţă arterială scăzută, ceea ce duce la creşterea postîncărcării cardiace şi la diminuarea răspunsului Ş-simpatic.196 Aceşti factori, combinaţi cu polifarmacia, cresc riscul de interacţiuni medicament-medicament şi de efecte secundare la vârstnici.

Pacienţii vârstnici sunt mai susceptibili de a prezenta simptome atipice de UA/NSTEMI, cum ar fi dificultăţi de respiraţie sau insuficienţă cardiacă congestivă rezultată din creşterile exagerate ale presiunii ventriculare.197 Prin urmare, un indice ridicat de suspiciune trebuie menţinut pentru diagnosticul de UA/NSTEMI la vârstnici.

Recomandările generale pentru tratamentul farmacologic al UA/NSTEMI la vârstnici este de a urma tratamentul acceptat pentru pacienţii mai tineri, recunoscând şi anticipând profiluri crescute de efecte secundare ale terapeutice la această populaţie.198 Cu toate acestea, este necesară o mai mare precauţie în ceea ce priveşte dozarea şi monitorizarea reacţiilor adverse. De exemplu, pacienţii vârstnici sunt mai predispuşi la efecte hipotensive exagerate ale nitroglicerinei.199 Pacienţii vârstnici au răspuns diminuat la stimulii adrenergici şi scăderea conducerii nodale atrioventriculare (AV), astfel că răspunsul la blocanţii Ş poate să nu fie previzibil. De o importanţă deosebită, prevalenţa funcţiei renale reduse la vârstnici este mare, chiar şi în contextul creatininei serice aparent normale. Calculul specific al clearance-ului creatininei sau al ratei de filtrare glomerulară trebuie efectuat la vârstnici pentru a ghida terapia şi doza de medicamente care sunt eliminate de rinichi.

Deciziile privind managementul invaziv sau conservator trebuie luate în considerare şi în contextul vârstei pacientului. Pacienţii vârstnici sunt mai susceptibili de a avea boală coronariană severă, care ar putea beneficia de un management invaziv, dar, de asemenea, au mai multe şanse de a avea comorbidităţi medicale care pot duce la rezultate adverse. Studiile observaţionale au arătat că pacienţii vârstnici sunt mult mai puţin susceptibili decât pacienţii mai tineri de a suferi angiografie coronariană şi revascularizare.194.200 Studiile au arătat rezultate similare cu pacienţii mai tineri la subiecţii aleşi cu grijă201; cu toate acestea, unele studii arată rate de succes procedurale scăzute şi complicaţii crescute la vârste extreme202,203, inclusiv o creştere a IM periprocedural.204

Majoritatea studiilor clinice nu au abordat în mod specific problema managementului invaziv versus conservator al vârstnicilor. A fost publicat un studiu prospectiv randomizat

(trialul TIME) de terapie invazivă versus conservatoare la pacienţii cu vârsta peste 75 de ani cu boală coronariană cronică.205 Pacienţii care au fost supuşi revascularizării au avut o rată mai mică de evenimente cardiace adverse majore la 6 luni şi ameliorarea stării simptomatice în comparaţie cu pacienţii cu o strategie iniţială de management conservator. Într-o analiză a studiului TACTICS-TIMI 18206, un beneficiu clinic mai mare a fost observat la pacienţii vârstnici care au fost supuşi unei strategii invazive decât la pacienţii mai tineri, dar a fost oarecum compensat de o rată crescută de hemoragie la pacienţii vârstnici. Un model similar de risc şi beneficiu a fost observat în studiul FRISC II, majoritatea beneficiilor terapiei invazive timpurii fiind observate la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani.117

Ca şi în cazul altor tratamente, ratele evenimentelor adverse importante, inclusiv evenimentele cerebrovasculare, după CABG sunt semnificativ crescute la pacienţii vârstnici.207 Studiile observaţionale au arătat, totuşi, rezultate clinice îmbunătăţite în rândul octogenarilor care au suferit CABG în comparaţie cu pacienţii cu CAD la fel de severă care nu au suferit CABG.208.

O abordare a îngrijirii unui pacient vârstnic cu NSTE-ACS ar trebui să se concentreze pe factori similari cu managementul pacienţilor mai tineri. Din cauza diferenţelor fiziologice şi psihosociale şi din cauza polifarmaciei şi comorbidităţilor medicale mai frecvente, fiecare terapie trebuie luată în considerare în mod specific pentru posibilele efecte adverse şi interacţiuni. Practicianul ar trebui să încerce să identifice semnele şi simptomele depresiei la vârstnici şi să ofere tratament.191 În plus, importanţa terapiei fizice şi a reabilitării pentru menţinerea mobilităţii şi îmbunătăţirea recuperării este amplificată la vârstnici.191 În rezumat, datele sugerează că pacienţii vârstnici bine aleşi sunt probabil să obţină un beneficiu important din strategiile dovedite. Cu excepţia comorbidităţilor medicale care oferă contraindicaţii, vârsta înaintată ar trebui considerată o indicaţie pentru tratamentul cuprinzător al NSTE-ACS, nu o contraindicaţie pentru acesta.

Referinţe

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Instable Angina and non ST-Segment Elevation Myocardial Infarct: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitete on the Unstable Management of Angina Patients). Disponibil la: http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable/pdf.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienţilor cu Angina Instabilă). J Am Coll Cardiol 2000;36(3):970-1062.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, şi colab.: Actualizare a ghidurilor ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST— 2002: Articol rezumat: Un raport al Colegiului American de

Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de management al pacienţilor cu un management al pacienţilor). Circulation 2002;106(14):1893-1900.

Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al: Angina instabilă: Diagnostic şi management. Agenţia pentru Politici şi Cercetare în Îngrijirea Sănătăţii, Ghidul de practică clinică nr. 10. Bethesda, Md, Serviciul de Sănătate Publică, Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui, 1994.

Thom T, Hasse N, Rosamond W, şi colab: Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral - Actualizare 2006. Tiraj 2006;113:

în presă.

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ şi colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic şi luare a deciziilor terapeutice. JAMA 2000; 284(7):835-42.

Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW şi colab.: Predictori ai rezultatului la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST: rezultate dintr-un studiu internaţional de 9461 de pacienţi. Anchetatorii PURSUIT. Circulation 2000;101(22):2557-67.

Jacobs DR, Jr, Kroenke C, Crow R, et al: PREDICT: Un scor de risc simplu pentru severitatea clinică şi prognosticul pe termen lung după spitalizare pentru infarct miocardic acut sau angină instabilă: Studiul inimii Minnesota. Circulation 1999;100(6): 599-607.

Calvin JE, Klein LW, VandenBerg EJ şi colab: Modelul validat de stratificare a riscului prezice cu acurateţe riscul scăzut la pacienţii cu angină instabilă. J Am Coll Cardiol 2000;36(6):1803-8.

Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al: Predictorii mortalităţii spitaliceşti în registrul global al evenimentelor coronariene acute. Arch Intern Med 2003;163(19):2345-53.

Goncalves PD, Ferreira J, Aguiar C şi colab.: Scoruri de risc TIMI, PURSUIT şi GRACE: valoare prognostică susţinută şi interacţiune cu revascularizarea în NSTEACS. Eur Heart J 2005;865-72.

Garcia S, Canoniero M, Peter A şi colab.: Corelaţia scorului de risc TIMI cu severitatea angiografică şi amploarea bolii coronariene la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare. Am J Cardiol 2004;93(7):813-6.

Mega JL, Morrow DA, Sabatine MS şi colab.: Corelaţia dintre scorul de risc TIMI şi constatările angiografice cu risc ridicat în sindroamele coronariene acute fără denivelări ST. Am Heart J 2005;149(5):846-50.

Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP şi colab: O comparaţie a heparinei cu greutate moleculară mică cu heparina nefracţionată pentru boala coronariană instabilă. Eficacitatea şi siguranţa

enoxaparinei subcutanate în grupul de studiu al evenimentelor coronariene fără undă Q. N Engl J Med 1997;337(7):447-52.

Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM şi colab.: O abordare clinică integrată pentru prezicerea beneficiului tirofibanului în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: aplicarea scorului de risc TIMI pentru UA/NSTEMI în PRISM-PLUS. Eur Heart J 2002;23(3):223-9.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, şi colab.: Comparaţie a strategiilor invazive şi conservatoare timpurii la pacienţii cu sindroame coronariene instabile trataţi cu inhibitorul glicoproteinei IIb/IIIa tirofiban. N Engl J Med 2001; 344(25):1879-87.

Braunwald E: Angina instabilă: O clasificare. Circulation 1989;80(2):410-4.

Braunwald E: articol istoric de 50 de ani. Consumul miocardic de oxigen: căutarea determinanţilor săi şi unele consecinţe clinice. J Am Coll Cardiol 2000;35(5 Suppl B): 45B-8B.

Figueras J, Lidon R, Cortadellas J: ischemie miocardică de rebound după întreruperea bruscă a perfuziei intravenoase de nitroglicerină la pacienţii cu angină instabilă în repaus. Eur Heart J 1991;12(3):405-11.

Cheitlin MD, Hutter AM, Jr, Brindis RG şi colab.: Utilizarea sildenafilului (Viagra) la pacienţii cu boli cardiovasculare. Comitetul executiv pentru tehnologie şi practică. Circulation 1999;99(1): 168-77.

Cheitlin MD, Hutter AM, Jr, Brindis RG şi colab.: document de consens al experţilor ACC/AHA. Utilizarea sildenafilului (Viagra) la pacienţii cu boli cardiovasculare. Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii. J Am Coll Cardiol 1999;33(1):273-82.

Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Prezentare generală a rezultatelor studiilor clinice randomizate în bolile de inimă. II. Angina instabilă, insuficienţa cardiacă, prevenirea primară cu aspirină şi modificarea factorilor de risc. JAMA 1988;260(15):2259-63.

Primul studiu internaţional al grupului de colaborare pentru supravieţuirea infarctului: studiu randomizat al atenololului intravenos printre 16.027 de cazuri de suspectare a infarctului miocardic acut: ISIS-1. Lancet 1986;2(8498):57-66.

Grupul de cercetare MIAMI Trial: Metoprolol în infarctul miocardic acut (MIAMI): Un studiu internaţional randomizat controlat cu placebo. Eur Heart J 1985;6(3):199-226.

Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS şi colab.: Beta-blocare imediată versus amânată după terapia trombolitică la pacienţii cu infarct miocardic acut. Rezultatele studiului Tromboliza în infarctul miocardic (TIMI) II-B. Circulation 1991;83(2):422-37.

Tijssen JG, Lubsen J: Tratamentul precoce al anginei instabile cu nifedipină şi metoprolol - studiul HINT. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12(Suppl 1):S71-7.

Grupul de cercetare interuniversitar din Olanda Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). Tratamentul precoce al anginei instabile în unitatea de îngrijire coronariană: o comparaţie randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo a ischemiei recurente la pacienţii trataţi cu nifedipină sau metoprolol sau ambele. Br Heart J 1986;56(5):400-13.

Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B şi colab: Ratele evenimentelor cardiace după infarct miocardic acut la pacienţii trataţi cu verapamil şi trandolapril faţă de trandolapril singur. Am J Cardiol 1997; 79(6):738-41.

Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al: Diltiazem şi reinfarct la pacienţii cu infarct miocardic fără undă Q: Rezultatele unui studiu dublu-orb, randomizat, multicentric.

N Engl J Med. 1986;315(7):423-29.

Hansen JF, Tingsted L, Rasmussen V şi colab.: Verapamil şi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii cu boală coronariană şi fracţiune de ejecţie a ventriculului stâng redusă. Am J Cardiol 1996;77(16):16D-21D.

Prezentare generală în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiagregante plachetare — I: Prevenirea decesului, infarctului miocardic şi accidentului vascular cerebral prin terapia antiagregantă prelungită la diferite categorii de pacienţi. Antiplatelet Trialists' Collaboration [erată publicată apare în BMJ 1994;308(6943):1540]. BMJ 1994; 308(6921):81-106.

Lewis HD, Jr, Davis JW, Archibald DG, et al: Efectele protectoare ale aspirinei împotriva infarctului miocardic acut şi a morţii la bărbaţii cu angină instabilă. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor. N Engl J Med 1983;309(7):396-403.

Cairns JA, Gent M, Singer J, et al: Aspirina, sulfinpirazonă sau ambele în angina instabilă: Rezultatele unui studiu multicentric canadian. N Engl J Med 1985;313(22):1369-75.

Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al: Aspirina, heparina sau ambele pentru a trata angina acuta instabila. N Engl J Med 1988; 319(17):1105-11.

Grupul RISC: Risc de infarct miocardic şi deces în timpul tratamentului cu doze mici de aspirină şi heparină intravenoasă la bărbaţii cu boală coronariană instabilă. Lancet 1990;336(8719):827-30.

Peters RJ, Mehta SR, Fox KA şi colab.: Efectele dozei de aspirină atunci când este utilizată singură sau în combinaţie cu clopidogrel la pacienţii cu sindroame coronariene acute: Observaţii din studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente (CURE). Circulation 2003;108:1682-87.

Topol EJ, Easton D, Harrington RA şi colab.: studiu internaţional randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al lotrafibanului oral IIb/IIIa antagonist în bolile coronariene şi cerebrovasculare. Circulation 2003;108(4):399-406.

Kong DF, Hasselblad V, Kandzari DE şi colab.: Căutând doza optimă de aspirină în sindroamele coronariene acute. Am J Cardiol 2002; 90(6):622-5.

Spranger M, Aspey BS, Harrison MJ: Diferenţa de sex în efectul antitrombotic al aspirinei. Stroke 1989;20:34-7.

Schneider DJ: Despre definirea rezistenţei la aspirină. J Am Coll Cardiol 2005;46:1710-1.

Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, et al: Răspunsul trombocitelor la doze mici de aspirină acoperită enteric la pacienţii cu boală cardiovasculară stabilă. J Am Coll Cardiol 2005;46:1258-63.

Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA şi colab.: Managementul sindroamelor coronariene acute la pacienţii care se prezintă fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Eur Heart J 2002;23(23):1809-40.

Smith SC, Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr, şi colab: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update Coronary Percutaneous Guidelines for 20001). Tiraj 2006;113:156-75.

Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. Efectele antiplachetare ale ticlopidinei şi clopidogrelului. Ann Intern Med 1998;129: 394-405.

Kleiman NS, Grazeiadei N, Maresh K şi colab.: Abciximab, ticlopidină şi terapie concomitentă cu abciximab-ticlopidină: profiluri ex vivo de inhibare a agregării trombocitelor la pacienţii supuşi intervenţiilor coronariene percutanate. Am Heart J 2000;140:492-501.

Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR şi colab.: Debutul şi amploarea inhibării trombocitelor prin încărcarea cu clopidogrel la pacienţii supuşi stentului coronarian electiv: Trialul Plavix Reduction of New Thrombus Occurrence (PRONTO). Am Heart J 2003; 145(2):239-47.

Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, şi colab.: Cursul de timp, magnitudinea şi consistenţa inhibării trombocitelor de către abciximab, tirofiban sau eptifibatidă la pacienţii cu angină pectorală instabilă supuşi intervenţiei coronariene percutanate. A.m

J Cardiol 1999;84(4):391-5.

Gurbel PA, Malinin AI, Callahan KP şi colab.: Efectul încărcării cu clopidogrel la momentul stentului coronarian asupra agregării trombocitelor şi exprimării glicoproteinei IIb/IIIa şi formării agregatelor trombocitelor. Am J Cardiol 2002;90:312-5.

Un studiu randomizat, orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienţii cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Comitetul Director CAPRIE. Lancet 1996;348(9038):1329-39.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR şi colab: Efectele clopidogrelului în plus faţă de aspirina la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 2001;345(7): 494-502.

Yusuf S, Mehta SR, Zhao F şi colab: Efecte precoce şi târzie ale clopidogrel la pacienţii cu sindroame coronariene acute. Circulation 2003;107(7):966-72.

Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al: Efectele pretratamentului cu clopidogrel şi aspirină urmate de terapie pe termen lung la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene percutanate: studiul PCI-CURE. Lancet 2001;358(9281):527-33.

Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM şi colab.: Timpul optim pentru iniţierea pretratamentului cu 300 mg clopidogrel înainte de intervenţia coronariană percutanată. J Am Coll Cardiol 2006;47:939-43.

Patti G, Colonna G, Pasceri V şi colab.: Studiu randomizat privind doza de încărcare mare de clopidogrel pentru reducerea infarctului miocardic periprocedural la pacienţii supuşi intervenţiei coronariene. Rezultatele studiului ARMYDA-2 (Terapia antiplachetară pentru reducerea daunelor miocardice în timpul angioplastiei). Tiraj 2005;111:2099-2106.

Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al: Ghid pentru intervenţii coronariene percutanate. Grupul de lucru pentru intervenţii coronariene percutanate al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2005;26:804-47.

Silber S, Albertsson P, Aviles FF, şi colab.: Linii directoare pentru intervenţiile coronariene percutanate: Grupul de lucru pentru intervenţiile coronariene percutanate ale societăţii europene de cardiologie. Eur Heart J 2005;26(8):804-47.

Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al: Impactul utilizării anterioare sau retragerea recentă a agenţilor antiplachetari orali asupra sindroamelor coronariene acute. Circulation 2004;110(16):2361-7.

Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al: Incidenţa, predictorii şi rezultatul trombozei după implantarea cu succes a stentului cu eluţie de medicament. JAMA 2005;293:2126-30.

Bhatt DL, Topol EJ: Clopidogrel adăugat la aspirină comparativ cu aspirina în monoterapie în prevenirea secundară şi prevenţia primară cu risc ridicat: justificarea şi proiectarea studiului Clopidogrel pentru riscul aterotrombotic ridicat şi stabilizarea, managementul şi evitarea ischemică (CHARISMA). Am Heart J 2004;148(2): 263-8.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, şi colab: O vedere globală a aterotrombozei: Caracteristici de bază în studiul Clopidogrel pentru Risc Aterotrombotic Înalt şi Stabilizare, Management şi Evitare Ischemică (CHARISMA). Am Heart J 2005;150(3):401.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al: Clopidogrel şi aspirina versus aspirina singură pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice. N Engl J Med 2006;354:1706-17.

Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL şi colab.: Clopidogrel pentru stentarea coronariană: variabilitatea răspunsului, rezistenţa la medicamente şi efectul reactivităţii trombocitelor pretratament. Circulation 2003;107(23): 2908-13.

Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB şi colab.: Variabilitatea răspunsului plachetar la clopidogrel la 544 de indivizi. J Am Coll Cardiol 2005;45(2):246-51.

Kastrati A, von Beckerath N, Joost A şi colab.: Încărcare cu 600 mg clopidogrel la pacienţii cu boală coronariană cu şi fără terapie cronică cu clopidogrel. Tiraj 2004; 110(14):1916-19.

Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM şi colab: Relaţia dozării cu răspunsul la clopidogrel şi incidenţa agregării plachetare înalte post-tratament la pacienţii supuşi stentului coronarian. J Am Coll Cardiol 2005;45(9):1392-6.

Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al: Rezistenţa la clopidogrel este asociată cu risc crescut de evenimente aterotrombotice recurente la pacienţii cu infarct miocardic acut. Circulation 2004;109(25):3171-5.

Gurbel PA, Bliden KP, Samara W: Studiul privind rezistenţa la clopidogrel şi tromboza stentului (CREST). J Am Coll Cardiol 2005;46:1827-32.

Wiviott SD, Antman EM: Rezistenţa la clopidogrel: un nou capitol într-o poveste în mişcare rapidă. Tiraj 29 iunie 2004; 109(25):3064-7.

Chew DP, Bhatt DL, Sapp S şi colab.: Creşterea mortalităţii cu antagonişti orali ai glicoproteinei IIb/IIIa plachetare: O meta-analiză a studiilor randomizate multicentrice de fază III. Tiraj 2001; 103(2):201-6.

Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP: Antagoniştii receptorilor de glicoproteină intravenoasă IIb/IIIa reduc mortalitatea după intervenţii coronariene percutanate. J Am Coll Cardiol 2003; 41(1):26-32.

Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ şi colab.: Inhibitorii glicoproteinei plachetare IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute: o meta-analiză a tuturor studiilor clinice randomizate majore. Lancet. 2002;359(9302):189-98.

Efectul abciximabului blocantului receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa asupra evoluţiei la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără revascularizare coronariană precoce: studiul randomizat GUSTO IV-ACS. Lancet. 2001;2001(357):1915-24.

Morrow DA, Sabatine MS, Antman EM şi colab: Utilitatea tirofibanului în rândul pacienţilor trataţi fără intervenţie coronariană percutanată (pacienţi cu risc crescut TIMI în PRISMPLUS). Am J Cardiol 2004;94(6):774-6.

Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P şi colab.: Inhibarea receptorului glicoprotein trombocitar IIb/IIIa în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: beneficiu precoce numai în timpul tratamentului medical, cu protecţie suplimentară în timpul intervenţiei coronariene percutanate. Circulation 1999;100(20):2045-48.

Giugliano RP, Newby LK, Harrington RA, şi colab.: Inhibarea precoce a glicoproteinei IIb/IIIa în sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST (EarLY ACS): un studiu randomizat controlat cu placebo care evaluează beneficiile clinice ale eptifibatidei precoce cu încărcare frontală în tratamentul pacienţilor cu sindrom coronarian nedenivelat şi cu design coronarian acut. raţiune. Am Heart J 2005;149(6):994-1002.

Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J şi colab.: Efectul inhibării temporare suplimentare a receptorului glicoprotein IIb/IIIa asupra eliberării de troponine în coronarian percutanat electiv

intervenţii după pretratament cu aspirină şi clopidogrel (trial TOPSTAR). J Am Coll Cardiol 2002;40(4):662-8.

Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA şi colab.: Încărcarea cu clopidogrel cu eptifibatidă pentru a opri reactivitatea trombocitelor: Rezultatele studiului privind încărcarea cu clopidogrel cu eptifibatidă pentru a opri reactivitatea trombocitelor (CLEAR PLATELETS). Circulation 2005;111(9):1153-9.

Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H şi colab.: Un studiu clinic de abciximab în intervenţia coronariană percutanată electivă după pretratamentul cu clopidogrel. N Engl J Med 2004;350(3): 232-8.

Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H şi colab.: Studiu clinic randomizat al abciximab la pacienţii diabetici supuşi intervenţiilor coronariene percutanate elective după tratamentul cu o doză de încărcare mare de clopidogrel. Circulation 2004;110(24): 3627-35.

Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA şi colab: Bivalirudin şi blocarea provizorie a glicoproteinei IIb/IIIa în comparaţie cu heparina şi blocarea planificată a glicoproteinei IIb/IIIa în timpul intervenţiei coronariene percutanate: studiu randomizat REPLACE-2. JAMA 2003;289:853-63.

Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ şi colab.: Abciximab la pacienţii cu sindroame coronariene acute supuşi intervenţiei coronariene percutanate după un pretratament cu clopidogrel: studiul randomizat ISAR-REACT 2. JAMA 2006;295:1531-38.

Stone GW: Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Timing Trial (ACUITY Timing Trial). 2006 Colegiul American de Cardiologie Sesiuni ştiinţifice. Atlanta, Georgia; 2006.

Boeynaems JM, van Giezen H, Savi P şi colab.: antagonişti ai receptorilor P2Y în tromboză. Curr Opin Investig Drugs Mar 2005;6(3):275-82.

Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, şi colab.: Prasugrel realizează o inhibare mai mare a agregării trombocitelor şi o rată mai scăzută a non-respondenţilor în comparaţie cu clopidogrel la pacienţii trataţi cu aspirină cu boală coronariană stabilă. Eur Heart J 2006;27:1166-73.

Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ şi colab.: O comparaţie randomizată a prasugrelului (CS-747, LY640315), un nou antagonist de tienopiridină P2Y12, cu clopidogrel în intervenţia coronariană percutanată: rezultate ale utilizării comune a medicamentelor pentru a bloca trombocitele optime (TIMIJUMBO) Circulation 2005;111:3366-73.

Cannon CP, Husted S, Storey RF, et al: Studiul DISPERSE2: siguranţa, tolerabilitatea şi eficacitatea preliminară a AZD6140, primul antagonist oral reversibil al receptorului ADP, în comparaţie cu cliopidogrel la pacienţii cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST. Circulation 2005;112(17):II-615 (abstr.).

Fugate SE, Cudd LA: Cangrelor pentru tratamentul trombozei coronariene. Ann Pharmacother 2006;40:925-30.

Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA şi colab.: Experienţa iniţială cu un antagonist intravenos al receptorilor de trombocite P2Y12 la pacienţii supuşi unei intervenţii coronariene percutanate: Rezultatele unui studiu în două părţi, de fază II, multicentric, randomizat, controlat cu placebo şi activ. Am Heart J 2006;151:689 e1-e10.

Hochman JS, Wali AU, Gavrila D, et al: Un nou regim pentru utilizarea heparinei în sindroamele coronariene acute. Am Heart J 1999;138(2 Pt 1):313-8.

Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K şi colab.: Heparină nefracţionată şi heparină cu greutate moleculară mică în sindromul coronarian acut fără supradenivelare ST: o meta-analiză. Lancet 2000;355(9219):1936-42.

Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP şi colab.: Enoxaparina previne moartea şi evenimentele ischemice cardiace în angina instabilă/infarctul miocardic fără undă Q: Rezultatele studiului 11B de tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). Tiraj 1999; 100(15):1593-1601.

Katsouras C, Michalis LK, Papamichael N şi colab.: Enoxaparină versus tinzaparină în sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST: Rezultatele studiului enoxaparină versus tinzaparină (EVET) la 6 luni. Am Heart J 2005;150(3):385-91.

Grupul de studiu Fragmin în timpul instabilităţii în boala coronariană (FRISC): Heparină cu greutate moleculară mică în timpul instabilităţii în boala coronariană. Lancet 1996;347(9001):561-8.

Klein W, Buchwald A, Hillis SE şi colab.: Comparaţie între heparină cu greutate moleculară mică cu heparină nefracţionată acută şi cu placebo timp de 6 săptămâni în managementul bolii coronariene instabile: Fragmin în studiul bolii coronariene instabile (FRIC) [errata publicată apare în Circulation 1998;193]. Circulation 1997;96(1):61-8.

Comparaţia a două durate de tratament (6 zile şi 14 zile) ale unei heparine cu greutate moleculară mică cu un tratament de 6 zile cu heparină nefracţionată în tratamentul iniţial al anginei instabile sau al infarctului miocardic fără undă Q: FRAX.IS (FRAxiparine în sindromul ischemic). Eur Heart J 1999; 20(21):1553-62.

Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al: Siguranţa şi eficacitatea enoxaparinei vs. heparinei nefracţionate la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST care primesc tirofiban şi aspirină: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;292(1):55-64

Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM şi colab.: Enoxaparină vs heparină nefracţionată la pacienţii cu risc ridicat cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST gestionate cu o strategie invazivă precoce intenţionată: Rezultatele primare ale studiului randomizat SYNERGY. JAMA 2004;292(1):45-54.

Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al: Eficacitatea şi complicaţiile hemoragice în rândul pacienţilor randomizaţi la enoxaparină sau heparină nefracţionată pentru terapia cu antitrombină în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST:

O privire de ansamblu sistematică. JAMA 2004;292(1):89-96.

Chesebro JH: Terapia directă cu inhibitori de trombină la pacientul cardiovascular. Am J Health Syst Pharm 2003;60 Suppl 5: S19-26.

Grupul de colaborare al cercetătorilor cu inhibitori direcţi de trombină: Inhibitori direcţi de trombină în sindroamele coronariene acute şi în timpul intervenţiei coronariene percutanate: Proiectarea unei metaanalize bazată pe datele individuale ale pacientului. Am Heart J 2001;1 41(1):E2.

Gladwell TD: Bivalirudin: un inhibitor direct al trombinei. Clin Ther 2002;24(1):38-58.

Grupul de colaborare al studiilor cu inhibitori de trombină directă. Inhibitori direcţi ai trombinei în sindroamele coronariene acute: rezultatele principale ale unei meta-analize bazate pe datele individuale ale pacienţilor. Lancet 2002;359(9303):294-302.

Gibson CM, Morrow DA, Murphy SA, şi colab.: Un studiu randomizat pentru a evalua protecţia relativă împotriva disfuncţiei microvasculare post-percutanate coronariene, ischemie şi inflamaţie printre agenţii antiplachetari şi antitrombotici: studiul PROTECT-TIMI-30. J Am Coll Cardiol 2006; 47:2364-73.

Stone GW, Bertrand M, Colombo A, şi colab.: Studiu cu strategie de triaj pentru cateterizare acută şi intervenţie urgentă (ACUITY): design şi justificare a studiului. Am Heart J 2004;148(5):764-75.

Stone GW: Acute Catherization and Urgent Intervention Triage Strategy Trial (ACUITY). 2006 Colegiul American de Cardiologie Sesiuni ştiinţifice. Atlanta, Georgia, 2006.

Smith SC, Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 actualizare ghid pentru intervenţia coronariană percutanată: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Coronary Guidelines for Coronary Intervention for Cutaneous Guidelines). J Am Coll Cardiol 2006;47(1):e1-121.

Gustafsson D: Inhibitori orali direcţi ai trombinei în dezvoltarea clinică. J Intern Med 2003;254(4):322-34.

Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD şi colab: Ximelagatran oral pentru profilaxia secundară după infarctul miocardic: Studiul controlat randomizat ESTEEM. Lancet 2003;362(9386): 789-97.

Lee WM, Larrey D, Olsson R şi colab: Constatări hepatice în studiile clinice pe termen lung ale ximelagatran. Drug Saf 2005;28(4): 351-70.

Bauer KA: Fondaparinux de sodiu: Un inhibitor selectiv al factorului Xa. Am J Health Syst Pharm 2001;58 Suppl 2:S14-7.

Quan ML, Smallheer JM: Cursa către un inhibitor al factorului Xa activ pe cale orală: progrese recente. Curr Opin Drug Discov Devel 2004;7(4):460-9.

Turpie AG: Fondaparinux: Un inhibitor al factorului Xa pentru terapia antitrombotică. Expert Opin Pharmacother 2004;5(6):1373-84.

A cincea organizaţie pentru a evalua strategiile în sindroamele ischemice acute Investigatorii: comparaţie între fondaparinux şi enoxaparină în sindroamele coronariene acute. N Engl J Med; 2006;354:1464-76.

Weitz JI, Bates SM: Noi anticoagulante. J Thromb Haemost 2005;3(8):1843-53.

Investigatorii TIMI IIIB: Efectele activatorului de plasminogen tisular şi o comparaţie a strategiilor precoce invazive şi conservatoare în angina instabilă şi infarctul miocardic fără undă Q. Rezultatele studiului TIMI IIIB. Tromboliza în ischemia miocardică. Circulation 1994;89:1545-56.

Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH şi colab.: Rezultate la pacienţii cu infarct miocardic acut fără undă Q repartizaţi aleatoriu unui invaziv în comparaţie cu o strategie de management conservatoare. Anchetatorii studiului privind strategiile de infarct non-Q-Wave din cadrul Afacerilor Veteranilor în spital (VANQWISH).

N Engl J Med 1998;338:1785-1792.

Fragmină şi revascularizare rapidă în timpul instabilităţii la investigatorii bolilor coronariene: tratamentul invaziv în comparaţie cu tratamentul neinvaziv în boala coronariană instabilă: studiu multicentric prospectiv randomizat FRISC II. Lancet 1999;354:708-15.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, şi colab.: Strategii invazive versus conservatoare în angina instabilă şi infarctul miocardic fără undă Q după tratamentul cu tirofiban: Raţiune şi design al studiului internaţional TACTICS-TIMI 18 Trial. Trataţi angina pectorală cu Aggrastat şi determinaţi costul terapiei cu o strategie invazivă sau conservatoare. Tromboliza în infarctul miocardic. Am J Cardiol 1998;82:731-6.

Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA şi colab.: Strategii invazive de rutină versus selective la pacienţii cu sindroame coronariene acute: o meta-analiză în colaborare a studiilor randomizate. JAMA 2005;293:2908-17.

Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Agostoni P, et al: Beneficiile pe termen lung ale unui management invaziv timpuriu în sindroamele coronariene acute depind de stentarea intracoronariană şi de tratamentul antiplachetar agresiv: o metaregresie. Am Heart J 2005; 149:504-11.

Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R şi colab.: Terapia invazivă împreună cu inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa şi stenturile intracoronariane îmbunătăţesc supravieţuirea în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: o meta-analiză şi o revizuire a literaturii. Sunt J Cardiol. 2004;93(7):830-5.

Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP şi colab.: Implicaţii ale inhibării glicoproteinei IIb/IIIa din amonte şi stentarea arterei coronare în managementul invaziv al anginei instabile/infarctului miocardic fără supradenivelare ST: o comparaţie a trombolizei în infarctul miocardic (TIMI) cu aggratul şi costul tratamentului IIIB cu determinarea costului IIIB al tratamentului şi al triterapiei. Strategie invazivă sau conservatoare (TACTICA) - studiu TIMI 18. Circulation 2004;109(7):874-80.

Schellekens S, Verheugt FW: Sesiunile Hotline din 26

Congresul European de Cardiologie. Eur Heart J 2004;25(23): 2164-6.

Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC şi colab.: Rezultatul pe 5 ani al unei strategii intervenţionale în sindromul coronarian acut fără denivelări ST: studiu randomizat RITA 3 al British Heart Foundation. Lancet 2005;366(9489):914-20.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină cronică stabilă - articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Comitete on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003; 41:159-68.

Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP şi colab: O abordare simplificată a managementului sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. JAMA 2005;293(3):349-57.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: A report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitete to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarct). J Am Coll Cardiol 2004;44(3):E1-E211.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN şi colab.: Implicaţii ale studiilor clinice recente pentru liniile directoare ale grupului III de tratament pentru adulţi din Programul naţional de educaţie pentru colesterol. Circulation 2004;110(2):227-39.

Rezumatul executiv al celui de-al treilea raport al Grupului de experţi al Programului Naţional de Educaţie pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulţi (panoul III de tratament pentru adulţi). JAMA 2001;285(19):2486-97.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH şi colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2004;350(15):1495-1504.

Ray KK, Cannon CP, McCabe CH şi colab.: Beneficiile timpurii şi târzii ale atorvastatinului în doze mari la pacienţii cu sindroame coronariene acute: rezultate din studiul PROVE IT-TIMI 22. J Am Coll Cardiol 2005:46:1405-10.

de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, şi colab: intensiv timpuriu vs. o strategie conservatoare întârziată de simvastatină la pacienţii cu sindroame coronariene acute: faza Z a studiului de la A la Z. JAMA 2004;292(11):1307-16.

Thompson PD, Buchner D, Pina IL şi colab.: Exerciţiu şi activitate fizică în prevenirea şi tratamentul bolii cardiovasculare aterosclerotice: o declaraţie a Consiliului pentru cardiologie clinică (Subcomitetul pentru exerciţiu, reabilitare şi prevenire) şi Consiliul pentru nutriţie, activitate fizică şi metabolism (Subcomitet pentru activitate fizică). Circulation 2003;107(24):3109-16.

Kemp HG, Jr: Funcţia ventriculară stângă la pacienţii cu sindrom anginos şi arteriograme coronariene normale. Am J Cardiol 1973;32(3):375-6.

Arbogast R, Bourassa MG: Funcţia miocardică în timpul stimularii atriale la pacienţii cu angină pectorală şi arteriograme coronariene normale. Comparaţie cu pacienţii cu boală coronariană semnificativă. Am J Cardiol 1973;32(3): 257-63.

Kaski JC: Fiziopatologia şi managementul pacienţilor cu durere toracică şi arteriograme coronariene normale (sindrom cardiac X). Circulation 2004;109(5):568-72.

Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J: Sindromul cardiac X: Diagnostic, patogeneză şi management. Am J Cardiovasc Drugs 2004;4(3):179-94.

Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE şi colab.: Caracterizarea clinică şi arteriografică a pacienţilor cu angină instabilă fără îngustare arterială coronariană critică (din studiul TIMI-IIIA). Am J Cardiol 1994;74(6):531-7.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR şi colab.: Diagnostic şi management al sindromului metabolic: o declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei Americane a Inimii/Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. Circulation 2005;112(17):2735-52.

Cannon RO, 3rd, Epstein SE: „Angina microvasculară" ca cauză a durerii toracice cu artere coronare normale angiografic. Am J Cardiol 1988;61(15):1338-43.

Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, et al: Pragul durerii şi toleranţa la femeile cu sindrom X şi femeile cu angină pectorală stabilă. Am J Cardiol 1987;60(7):503-7.

Crea F, Lanza GA: Angina pectoris and normale coronary arteries: Cardiac syndrome X. Heart 2004;90(4):457-63.

Kaski JC, Russo G: Sindromul cardiac X: O prezentare generală. Hosp Pract (Off Ed). 2000;35(2):75-6, 79-82.

Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S şi colab.: proteina C reactivă, prezentarea clinică şi activitatea ischemică la pacienţii cu dureri toracice şi angiografii coronariene normale. J Am Coll Cardiol 2003;41(9):1468-74.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET: Efectul proinflamator direct al proteinei C-reactive asupra celulelor endoteliale umane. Circulation 2000;102(18):2165-8.

Valeriani M, Sestito A, Le Pera D, et al: Anormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. Eur Heart J 2005;26(10):975-82.

Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, et al: Contribuţia neuronală centrală la percepţia durerii în piept în sindromul cardiac X. Heart 2002;87(6):513-9.

Kaski JC, Valenzuela Garcia LF: Opţiuni terapeutice pentru managementul pacienţilor cu sindrom cardiac X. Eur Heart J 2001;22(4):283-93.

Chen JW, Lee WL, Hsu NW şi colab.: Efectele tratamentului pe termen scurt al nicorandilului asupra ischemiei miocardice induse de efort şi activităţii autonome cardiace anormale în angina microvasculară. Am J Cardiol 1997;80(1):32-8.

Nalbantgil S, Altinig A, Yilmaz H, et al: Efectul trimetazidinei în tratamentul anginei microvasculare. Int J Angiol 1999;8(1):40-3.

Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, et al: Beneficiile tratamentului cu statine în sindromul cardiac-X1. Eur Heart J 2003;24(22): 1999-2005.

Pizzi C, Manfrini O, Fontana F şi colab: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază în sindromul cardiac X: Rolul activităţii superoxid dismutazei. Circulation 2004;109(1):53-8.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progesteron şi riscul de boală coronariană. N Engl J Med 2003; 349(6):523-34.

Cox ID, Hann CM, Kaski JC: Dozele mici de imipramină îmbunătăţesc durerea toracică, dar nu şi calitatea vieţii la pacienţii cu angină pectorală şi angiografii coronariene normale. Eur Heart J 1998;19(2):250-4.

Cannon RO, 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al: Imipramine la pacientii cu durere toracica in ciuda angiogramelor coronariene normale. N Engl J Med 1994;330(20):1411-7.

Sanderson JE, Woo KS, Chung HK, şi colab.: Efectul stimulării nervoase electrice transcutanate asupra hemodinamicii coronariene şi sistemice în sindromul X. Coron Artery Dis 1996;7(7):547-52.

Eliasson T, Albertsson P, Hardhammar P şi colab.: Stimularea măduvei spinării în angina pectorală cu arteriograme coronare normale. Coron Artery Dis 1993;4(9):819-27.

Eriksson BE, Tyni-Lenne R, Svedenhag J, et al: Antrenamentul fizic în sindromul X: Antrenamentul fizic contracarează decondiţionarea şi durerea în sindromul X. J Am Coll Cardiol 2000; 36(5):1619-25.

Klimes I, Mayou RA, Pearce MJ şi colab.: Tratamentul psihologic pentru durerea toracică non-cardiacă atipică: O evaluare controlată. Psychol Med 1990;20(3):605-11.

Mayou RA, Bryant BM, Sanders D, et al: Un studiu controlat de terapie cognitiv-comportamentală pentru durerea toracică non-cardiacă. Psychol Med 1997;27(5):1021-31.

van Peski-Oosterbaan AS, Spinhoven P, van Rood Y, et al: Terapia cognitiv-comportamentala pentru durerea toracica noncardiaca: un studiu randomizat. Am J Med 1999;106(4):424-9.

Potts SG, Lewin R, Fox KA şi colab.: Tratament psihologic de grup pentru durerea toracică cu artere coronare normale. QJM 1999; 92(2):81-6.

Lange RA, Hillis LD: Complicaţiile cardiovasculare ale consumului de cocaină. N Engl J Med. 2001;345(5):351-8.

Lerner DJ, Kannel WB: Modele de morbiditate şi mortalitate a bolii coronariene la sexe: o urmărire de 26 de ani a populaţiei Framingham. Am Heart J. 1986;111:383-90.

Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE şi colab.: Perspective din studiul de evaluare a sindromului ischemic al femeilor (WISE) sponsorizat de NHLBI: Partea a II-a: Diferenţele de gen în prezentare, diagnostic şi rezultat în ceea ce priveşte patofiziologia bazată pe gen a aterosclerozei şi a bolii coronariene macrovasculare şi microvasculare. J Am Coll Cardiol 2006;47:S21-9.

Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR şi colab.: Câteva gânduri despre vasculopatia femeilor cu boală cardiacă ischemică. J Am Coll Cardiol 2006;47:S30-5.

Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al: Studiu prospectiv al proteinei C reactive şi riscul de evenimente cardiovasculare viitoare în rândul femeilor aparent sănătoase. Circulation 1998;98:731-3.

Arant CB, Wessel TR, Olson MB şi colab.: Nivelul hemoglobinei este un predictor independent pentru efectele cardiovasculare adverse la femeile supuse evaluării durerii toracice: Rezultatele studiului de evaluare a sindromului ischemiei pentru femei ale National Heart, Lung and Blood Institute. J Am Coll Cardiol 2004;43:2009-14.

Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ şi colab.: Perspective din studiul de evaluare a sindromului ischemic al femeilor (WISE) sponsorizat de NHLBI: Partea I: Diferenţele de gen în factorii de risc tradiţionali şi noi, evaluarea simptomelor şi strategiile de diagnostic optimizate pentru gen. J Am Coll Cardiol 2006;47:S4-S20.

Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E: Explicarea diferenţei de sex în mortalitatea bolii coronariene în rândul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2: o meta-analiză. Arch Intern Med 2002;162:1737-45.

Colaborarea cu diverse populaţii: fumatul, greutatea corporală şi mortalitatea CHD în diverse populaţii. Prev Med 2004;38:834-40.

Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al: Expresia diferenţială a biomarkerilor cardiaci în funcţie de sex la pacienţii cu angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de ST:

Un substudiu TACTICS-TIMI 18 (Trataţi angina pectorală cu Aggrastat şi determinaţi costul terapiei cu o strategie invazivă sau conservatoare - Tromboliza în infarctul miocardic 18). Circulation 2004;109(5):580-6.

Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC şi colab.: Anomalii electrocardiografice care prezic evenimentele de boală coronariană şi mortalitatea la femeile în postmenopauză: Iniţiativa pentru sănătatea femeilor. Tiraj 2006;113:473-80.

Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC şi colab.: Predictorii electrocardiografici ai insuficienţei cardiace congestive incidente şi a mortalităţii de toate cauzele la femeile în postmenopauză: Iniţiativa pentru sănătatea femeilor. Tiraj 2006;113:481-9.

Morise AP, Diamond GA: Comparaţie a sensibilităţii şi specificităţii electrocardiografiei de efort în populaţiile părtinitoare şi imparţiale de bărbaţi şi femei. Am Heart J 1995;130(4):741-7.

Morise AP, Diamond GA, Detrano R şi colab.: Valoarea incrementală a electrocardiografiei de efort şi a testării cu taliu-201 la bărbaţi şi femei pentru prezenţa şi amploarea bolii coronariene. Am Heart J 1995;130(2):267-76.

Handberg E, Johnson BD, Arant CB şi colab: Insuficienţa reactivităţii vasculare coronariene şi a capacităţii funcţionale la femei: Rezultatele studiului de evaluare a sindromului ischemic al femeilor NHLBI (WISE). J Am Coll Cardiol 2006;47:S44-9.

Shaw LJ, Olson MB, Kip K şi colab.: Valoarea capacităţii funcţionale estimate în estimarea rezultatului: Rezultatele studiului de evaluare a sindromului ischemiei feminin (WISE) sponsorizat de NHBLI. J Am Coll Cardiol 2006;47:S36-43.

Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC şi colab: Diferenţele de gen în evaluarea şi managementul neinvaziv al pacienţilor cu suspiciune de boală coronariană. Ann Intern Med 1994; 120(7):559-66.

Hochman JS, McCabe CH, Stone PH şi colab: Rezultatul şi profilul femeilor şi bărbaţilor care se prezintă cu sindroame coronariene acute: Un raport de la TIMI IIIB. Anchetatorii TIMI. Tromboliza în infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol. 1997;30(1):141-8.

Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL şi colab: Diferenţele de gen în managementul şi rezultatul clinic al anginei stabile. Tiraj 2006;113:490-8.

Guru V, Fremes SE, Austin PC şi colab: Diferenţele de gen în rezultatele după externarea din spital de la grefarea bypassului coronarian. Tiraj 2006;113:507-16.

Jacobs AK: Femeile, boala cardiacă ischemică, revascularizarea şi decalajul de gen: ce ne lipseşte? J Am Coll Cardiol 2006;47:S63-5.

Li TY, Rana JS, Manson JE, et al: Obezitatea în comparaţie cu activitatea fizică în prezicerea riscului de boală coronariană la femei. Tiraj 2006;113:499-506.

Centrele pentru Controlul Bolilor, Centrul Naţional pentru Prevenirea Bolilor Cronice şi Promovarea Sănătăţii. Diabetes Surveillance Report, 1999. Disponibil la: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/surv199/, accesat la 10/05/06.

Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F şi colab: Implicaţii ale diabetului la pacienţii cu sindroame coronariene acute. Registrul global al evenimentelor coronariene acute. Arch Intern Med 2004;164(13):1457-63.

McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV şi colab: Asocierea diabetului zaharat şi a strategiilor de control glicemic cu rezultate clinice după sindroamele coronariene acute. Am Heart J 2004; 147(2):246-52.

Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al: Coronary angioplasty in diabetic patients. Registrul de angioplastie coronariană transluminală percutanată a Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. Circulation 1996;94(8):1818-25.

Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ şi colab: Beneficii clinice complementare ale stentării arterei coronare şi blocarea receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa trombocitelor. Evaluarea inhibării trombocitelor IIb/IIIa la investigatorii stenting. N Engl J Med 1999;341(5):319-27.

The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI): Influenţa diabetului zaharat asupra mortalităţii şi morbidităţii la 5 ani într-un studiu randomizat care compară CABG şi PTCA la pacienţii cu boală multivasală: Circulation 1997;96(6):1761-69.

Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al: Prevenirea secundară a bolii coronariene la vârstnici (cu accent pe pacienţii cu vârsta > sau = 75 de ani): o declaraţie ştiinţifică a Asociaţiei

Americane a Inimii de la subcomisia Consiliului pentru cardiologie clinică pentru exerciţiu, reabilitare cardiacă şi prevenire. Circulation 2002;105(14):1735-43.

Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF şi colab.: Aspirina în tratamentul infarctului miocardic acut la beneficiarii vârstnici de Medicare: modele de utilizare şi rezultate. Tiraj 1995; 92:2841-47.

Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y şi colab.: Utilizarea naţională şi eficacitatea beta-blocantelor pentru tratamentul pacienţilor vârstnici după infarctul miocardic acut: Proiectul Naţional Cooperativ Cardiovascular. JAMA 1998;280:623-9.

Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al: Influenţa rasei, sexului şi vârstei asupra managementului anginei instabile şi a infarctului miocardic fără undă Q: registrul TIMI III. JAMA 1996;275:1104-12.

Lakatta E, Gerstenblith G, Weisfeldt M: Inima îmbătrânită: structură, funcţie şi boală. În Braunwald E (ed.): Boala cardiacă. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p1687.

Gerstenblith G: Boli cardiovasculare la vârstnici. Totowa, NJ, Humana, 2005.

Lernfelt B, Wikstrand J, Svanborg A, et al: Îmbătrânirea şi funcţia ventriculară stângă la persoanele în vârstă sănătoase. Am J Cardiol 1991;68:547-9.

Patel MR, Roe MT: Tratamentul farmacologic al pacienţilor vârstnici cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare persistentă a segmentului ST. Drugs Aging 2002;19(9):633-46.

Cahalan MK, Hashimoto Y, Aizawa K, et al: Pacienţii vârstnici, conştienţi, au un răspuns hipotensiv accentuat la nitroglicerină. Anesthesiology 1992;77:646-55.

Collinson J, Flather MD, Fox KA şi colab.: Rezultate clinice, stratificarea riscului şi modele de practică ale anginei instabile şi infarctului miocardic fără supradenivelare ST: Registrul prospectiv al sindroamelor ischemice acute în Marea Britanie (PRAIS-UK). Eur Heart J 2000;21:1450-7.

Nasser TK, Fry ET, Annan K şi colab.: Comparaţie a rezultatului pe şase luni al stentării arterei coronare la pacienţii <65, 65-75 şi >75 de ani. Am J Cardiol 1997;80:998-1001.

Weyrens FJ, Goldenberg I, Mooney JF şi colab.: Angioplastie coronariană transluminală percutanată la pacienţii cu vârsta > sau = 90 de ani. Am J Cardiol 1994;74:397-8.

Morrison DA, Bies RD, Sacks J: Angioplastia coronariană pentru pacienţii vârstnici cu angină instabilă cu „risc ridicat": rezultate pe termen scurt şi supravieţuire pe termen lung. J Am Coll Cardiol 1997;29: 339-44.

Thompson RC, Holmes DR, Jr, Gersh BJ şi colab.: Angioplastie coronariană transluminală percutanată la vârstnici: rezultate timpurii şi pe termen lung. J Am Coll Cardiol 1991;17:1245-50.

Investigatorii TIME: Trial de terapie invazivă versus medicală la pacienţii vârstnici cu boală coronariană cronică simptomatică (TIME): un studiu randomizat. Lancet 2001;358:951-7.

Bach RG, Cannon CP, DiBattiste PM, et al: Beneficiul sporit al managementului precoce invaziv al sindroamelor coronariene acute la vârstnici: Rezultatele de la TACTICS-TIMI 18. Circulation 2001; 104:548.

Peterson ED, Jollis JG, Bebchuk JD şi colab: Modificări ale mortalităţii după revascularizarea miocardică la vârstnici: experienţa naţională Medicare. Ann Intern Med 1994;121:919-27.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, şi colab.: Actualizare a ghidurilor ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST— 2002: Articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de management al pacienţilor cu un management al pacienţilor). Circulation, 2002;106:1893-1900.

Antman EM: Căutarea înlocuitorilor pentru heparina nefracţionată. Circulation 2001;103(18):2310-14.

Ridker PM, Cannon CP, Morrow D şi colab: Nivelurile proteinei C-reactive şi rezultatele după terapia cu statine. N Engl J Med 2005; 352(1):20-8.

Infarct miocardic cu denivelare ST

Eric R. Bates şi Frederick G. Kushner

CUPRINS CAPITOLUL

Managementul pre-STEMI 246

Managementul prespital 246

Managementul Departamentului de Urgenţe

247

Managementul spitalelor Management pe termen lung

259

275

Infarctul miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI) este o problemă de sănătate semnificativă în ţările industrializate şi devine o problemă din ce în ce mai semnificativă în ţările în curs de dezvoltare.1 Există aproximativ 500.000 de evenimente STEMI în Statele Unite în fiecare an.2 O treime dintre pacienţi vor muri în primele 24 de ore de la prezentare, mulţi cu moarte subită.1 dar rata declinului pare să fi încetinit. Acest lucru pare să se datoreze atât unei scăderi a incidenţei STEMI, cât şi unei reduceri a ratei de letalitate.3 A existat o creştere progresivă a proporţiei de pacienţi care prezintă infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST comparativ cu STEMI. Acest capitol va urmări cursul clinic al pacientului cu STEMI de la înainte de STEMI până la managementul în cadru prespital, Departamentul de Urgenţă, spital şi după externarea din spital.2

MANAGEMENT PRE-STEMI

Intervenţiile de prevenire primară şi secundară care vizează factorii de risc asociaţi cu boala coronariană (CHD) reduc riscul de STEMI.4,5 Acestea includ renunţarea la fumat,6 dieta, exerciţiile fizice, managementul lipidelor,7 controlul tensiunii arteriale8 şi managementul diabetului (vezi capitolul 9). Furnizorii de asistenţă medicală primară ar trebui să evalueze prezenţa şi starea controlului factorilor majori de risc pentru CHD pentru toţi pacienţii la fiecare 3 până la 5 ani. Riscul de 10 ani de a dezvolta CHD simptomatică trebuie calculat pentru toţi pacienţii care au doi sau mai mulţi factori de risc majori pentru a evalua necesitatea strategiilor de prevenire primară. Ecuaţii Framingham) ar trebui să primească o intervenţie la fel de intensivă a factorilor de risc ca şi cei cu CHD aparent clinic.10

Morbiditatea şi mortalitatea datorată STEMI pot fi reduse dacă pacienţii şi cei din jur sunt învăţaţi să recunoască simptomele devreme şi să activeze sistemul Serviciilor Medicale de Urgenţă (EMS).

Deşi recomandarea tradiţională este ca pacienţii să ia o doză sublinguală de nitroglicerină la 5 minute, până la trei doze înainte de a apela la EMS, această recomandare a fost modificată pentru a încuraja contactul mai devreme de către pacienţii cu STEMI.12 Dacă simptomele care sugerează STEMI nu se îmbunătăţesc sau se agravează la 5 minute după un comprimat de nitroglicerină, pacienţii trebuie să sune imediat la 911.

MANAGEMENT PRESPITALARE

Recunoaşterea simptomelor

Recunoaşterea precoce a simptomelor STEMI este primul pas în „lanţul de supravieţuire”.13 Deşi majoritatea pacienţilor recunosc durerea toracică ca un simptom al STEMI, mulţi nu cunosc simptomele asociate, cum ar fi durerea de braţ, durerea maxilarului inferior, dificultăţi de respiraţie şi diaforeza sau echivalente anginoase. în rândul negrilor non-hispanici, pacienţii mai în vârstă, pacienţii cu Medicaid şi femei.16,17 O treime dintre pacienţii cu STEMI confirmat se pot prezenta la spital cu alte simptome decât disconfortul toracic18 şi până la jumătate din toate evenimentele STEMI sunt silenţioase din punct de vedere clinic sau nerecunoscute de pacient.19 antecedente de insuficienţă cardiacă, precum şi acei pacienţi care se plâng de disconfort toracic, dar care au un stimulator cardiac permanent sau un bloc de ramură care poate încurca recunoaşterea STEMI pe electrocardiograma (ECG).

Arestare în afara spitalului

Majoritatea deceselor din cauza STEMI apar în primele 1 până la 2 ore după debutul simptomelor, de obicei din fibrilaţie ventriculară (FV). Fiecare minut în FV scade şansele de supravieţuire cu 7% până la 10%.13 Elementele cheie ale „Lanţului de supravieţuire” includ activarea precoce a sistemului EMS, RCP precoce şi defibrilarea pentru cei care au nevoie de ele şi suport cardiac avansat de viaţă (ACLS).

Sisteme de servicii medicale de urgenţă

Pentru a minimiza timpul până la tratament, în special pentru stop cardiorespirator, multe comunităţi permit voluntarilor şi/sau pompierilor plătiţi şi altor furnizori de prim-ajutor să funcţioneze ca prim-ajutor, oferind CPR şi defibrilare timpurie folosind un DEA până când tehnicienii medicali de urgenţă (EMT) şi paramedicii sosesc. Răspunsul ambulanţei EMS este un sistem pe niveluri. Nivelul de bază EMT include primul ajutor şi defibrilarea timpurie cu DEA. Alte unităţi sunt ocupate de paramedici sau alţi EMT de nivel intermediar care pot oferi îngrijiri de bază, pot începe IV-uri, pot intuba şi pot administra medicamente. În unele sisteme, furnizorii avansaţi pot, de asemenea, să efectueze un ECG cu 12 derivaţii, să ofere stimulare externă pentru bradicardia simptomatică şi să folosească alte tehnici.21 Unele sisteme EMS de înaltă performanţă au doar ambulanţe avansate cu personal de suport vital.

Furnizorii de SME prespitalicești ar trebui să administreze 162 până la 325 mg de aspirină masticabilă, cu excepţia cazului în care este contraindicat, pacienţilor despre care se suspectează că se confruntă cu STEMI. Utilizarea ECG-urilor cu 12 derivaţii de către paramedici pentru a evalua toţi pacienţii cu posibil disconfort toracic ischemic în cadrul prespitalicesc este puternic încurajată. Pentru pacienţii cu dovezi ECG pentru STEMI, o listă de verificare a reperfuziei poate fi transmisă împreună cu ECG la o unitate de control medical predeterminat sau la spital.

Fibrinoliza prespitalicească

Studiile controlate randomizate au demonstrat beneficiul inițierii terapiei fibrinolitice cât mai devreme posibil după debutul STEMI.22,23 Administrarea prespitalicească permite ca jumătate dintre pacienți să fie tratați în decurs de 2 ore de la debutul simptomelor, când se poate aștepta cel mai mare beneficiu al tratamentului.24 Un registru național francez a demonstrat o mortalitate mai mică la 1 an cu terapie prespitalicească fibrinolitică2 sau primar spitalicească PC5. (Fig. 11-1). Cu toate acestea, un program fibrinolitic prespitalicesc necesită fie un medic în ambulanță, fie un program extrem de organizat, cu paramedici bine pregătiți, care pot transmite ECG la un centru de comandă medical cu un director medical.

Protocoale de destinație prespitalicească

Fiecare comunitate ar trebui să aibă un protocol scris care să ghideze personalul sistemului EMS în a determina unde să conducă pacienții cu STEMI suspectat sau confirmat (Fig. 11-2). În general, pacienții cu suspiciune de STEMI trebuie transportați la cel mai apropiat spital adecvat. Cu toate acestea, pacienții cu contraindicații la terapia litică sau pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau șoc cardiogen trebuie transportați direct sau secundar la un spital cu capacitate de revascularizare, astfel încât să poată primi terapie de revascularizare. Spitalele fără capacitate de revascularizare ar trebui să aibă, de asemenea, un protocol de transfer interspital pentru pacienții care eșuează terapia fibrinolitică și sunt candidați pentru PCI de salvare.

MANAGEMENTUL DEPARTAMENTULUI DE URGENȚĂ

Triajul pacientului

Eficacitatea unei varietăți de opțiuni de tratament scade rapid în primele câteva ore de la debutul simptomelor, astfel încât triajul rapid este important. Toți pacienții care se prezintă la urgență cu disconfort toracic sau alte simptome care sugerează STEMI trebuie plasați imediat pe un monitor cardiac cu echipament de resuscitare de urgență în apropiere, inclusiv un defibrilator. Trebuie începută o linie intravenoasă pentru livrarea rapidă a medicamentelor. Un ECG trebuie efectuat și prezentat unui medic cu experiență în Medicină de Urgență în termen de 10 minute de la sosirea la ED. Ar trebui clarificate directivele avansate, în special la pacienții vârstnici, pentru a preveni tratamentul contrar dorințelor pacientului. Dacă este prezent STEMI, decizia dacă pacientul va fi tratat cu terapie fibrinolitică sau PCI primară trebuie luată în următoarele 10 minute. Scopul ar trebui să fie acela de a atinge un timp ușă la ac în 30 de minute sau un timp ușă la balon în 90 de minute. Daca initiala

Figura 11-1 Supravieţuirea la 1 an Kaplan-Meier ajustată în funcţie de vârstă conform strategiei de reperfuzie în sondajul francez USIC 2000 a 83% din unităţile de îngrijire coronariană în noiembrie 2000. După ajustarea prin analiza multivariabilă Cox, tromboliza prespitalicească a rămas asociată cu supravieţuirea îmbunătăţită. CCU, unităţi de îngrijire coronariană; PCI, intervenţie coronariană percutanată; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare. (Reprodus din Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al: Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarct on 1-year outcome: Results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. Circulation 2004;110:1909-15).

Fibrinoliza spitalicească:
Uşă-Ac <30 min

Planul de triaj EMS

Nu este capabil PCI

Transfer

Goluri

EMS activat

Capabil PCI

Pacient

5 minute după
debutul simptomelor

Dispecerat ,4 loc transport EMS Transport prespital: EMS-Baloane = 90 min

1 min <8 min Fibrinoliza prespitalicească Autotransportul pacientului: Uşa spitalului-balon = 90 min

EMS-Ac <30 min

ECG nu este diagnostic, pacientul rămâne simptomatic şi există o suspiciune clinică mare de STEMI, trebuie efectuate ECG în serie la intervale de 5 până la 10 minute sau monitorizare continuă a segmentului ST. Alegerea tratamentului iniţial STEMI ar trebui făcută de medicul de urgenţă de gardă în UR, pe baza unui protocol scris predeterminat, specific instituţiei. Dacă diagnosticul iniţial şi planul de tratament nu sunt clare, trebuie obţinut imediat un consult de cardiologie.

Evaluarea pacientului

O anamneză ţintită ar trebui să stabilească dacă pacientul a avut anterioară angină stabilă sau instabilă, infarct miocardic (IM), intervenţie chirurgicală de bypass coronarian (CABG) sau PCI. Evaluarea plângerilor pacientului ar trebui să se concentreze pe disconfort toracic, simptome asociate, diferenţe legate de sex şi vârstă în prezentare, hipertensiune arterială, diabet zaharat, posibilitatea de disecţie aortică, riscul de sângerare şi boala vasculară clinică (amauroză fugax, slăbiciune sau stângăcie a feţei/membrelor, pierdere senzorială, ataxie sau vertij). Un scurt examen fizic ţintit ar trebui să se concentreze pe potenţialele complicaţii ale STEMI. Un diagnostic diferenţial ar trebui revizuit pentru a exclude alte afecţiuni care pot imita STEMI.

ECG cu 12 derivaţii din ED se află în centrul căii de decizie terapeutică. Riscul de mortalitate creşte odată cu numărul de derivaţii ECG care arată supradenivelarea segmentului ST şi cu suma deviaţiei segmentului ST în 12 derivaţii.28 Predictorii importanţi ai mortalităţii includ localizarea anterioară şi blocul de ramură stângă (BBB). Pacienţii cu supradenivelări ST > 0,1 mV în două derivaţii contigue sunt candidaţi pentru terapia de reperfuzie. Pacienţii cu STEMI inferior trebuie să aibă derivaţii din partea dreaptă obţinute pentru a detecta supradenivelarea ST care sugerează un infarct ventricular drept (RV). Deşi pacienţii fără supradenivelare ST nu trebuie trataţi cu terapie fibrinolitică, utilizarea acesteia este adecvată atunci când există o depresie marcată a segmentului ST limitată la derivaţiile V1 până la V4 şi însoţită de unde R înalte în derivaţiile precordiale drepte şi unde T în poziţie verticală care indică un curent de leziune posterior real.29

Examenele de laborator ar trebui să includă biomarkeri cardiaci în serie (CK-MB, troponine) pentru leziuni cardiace, CBC, număr de trombocite, INR, aPTT, electroliţi, magneziu, BUN,

creatinină, glucoză şi lipide serice. Deciziile terapeutice nu trebuie amânate până când aceste rezultate sunt returnate. Biomarkerii cardiaci sunt utili pentru confirmarea diagnosticului de STEMI, evaluarea succesului terapiei fibrinolitice, estimarea dimensiunii infarctului şi furnizarea de informaţii de prognostic.

Mai multe teste imagistice pot fi utilizate pentru a evalua pacienţii cu dureri în piept. Trebuie efectuată o radiografie portabilă a toracelui, dar nu trebuie să întârzie iniţierea terapiei de reperfuzie. Ecocardiografia transtoracică şi/sau transesofagiană este utilă pentru evaluarea funcţiei ventriculare şi diagnosticarea complicaţiilor mecanice. Poate fi necesară o CT toracică de contrast pentru a exclude disecţia aortică. Angiografia CT şi imagistica prin rezonanţă magnetică sunt tehnici de investigaţie. Imagistica cu radionuclizi nu este indicată în situaţia acută.

Măsuri de rutină

Oxigen

Oxigenul suplimentar trebuie administrat prin dinti nazale timp de cel puţin 6 ore din cauza posibilei nepotriviri ventilaţie-perfuzie sau a apei pulmonare excesive.30 Ar trebui întrerupt după 6 ore dacă saturaţia arterială este >90%. La pacienţii cu ICC severă, edem pulmonar sau complicaţii mecanice, pot fi necesare intubarea endotraheală şi ventilaţia mecanică.

Nitroglicerina

Nitraţii sunt indicaţi pentru ameliorarea durerii ischemice, controlul hipertensiunii arteriale şi ca vasodilatator la pacienţii cu insuficienţă VS sau spasm coronarian. Rezultatele studiilor clinice au sugerat doar un beneficiu modest al terapiei cu nitroglicerină. O analiză grupată a peste 60.000 de pacienţi trataţi cu preparate asemănătoare nitraţilor intravenos sau oral în 22 de studii a evidenţiat o rată a mortalităţii de 7,7% în grupul de control, care a fost redusă la 7,4% în grupul cu nitraţi. Aceste date sunt în concordanţă cu un posibil efect mic al tratamentului al nitraţilor asupra ratelor mortalităţii (cu 3 până la 4 decese mai puţine la fiecare 1000 de pacienţi trataţi).31

Nitraţii trebuie evitaţi la pacienţii cu tensiune arterială sistolică iniţială <90 mm Hg, bradicardie sau tahicardie marcată şi la pacienţii cu infarct ventricular drept cunoscut sau suspectat.32 Inhibitorii de fosfodiesteraza potenţează efectele hipotensive ale nitraţilor prin eliberarea de oxid nitric. disfuncţie erectilă în ultimele 24 până la 48 de ore.

Pacienţii cu disconfort ischemic în curs de desfăşurare trebuie să primească nitroglicerină sublinguală (0,4 mg) la fiecare 5 minute pentru un total de 3 doze, după care trebuie făcută o evaluare a necesităţii administrării intravenoase. Un regim intravenos util utilizează o viteză iniţială de perfuzie de 5 până la 10 mcg pe minut cu creşteri de 5 până la 20 mcg pe minut până când simptomele sunt ameliorate sau presiunea arterială medie este redusă cu 10% din nivelul său iniţial la pacienţii normotensivi şi cu până la 30% la pacienţii hipertensivi. În niciun caz presiunea sistolică nu trebuie să fie redusă sub 90 mm Hg sau să

scadă cu 30 mm Hg sub valoarea inițială. Având în vedere beneficiile lor marginale ale tratamentului, nitrații nu trebuie utilizați dacă hipotensiunea limitează administrarea de P-blocante sau inhibitori ai ECA, care au efecte benefice mai puternice.

Analgezie

Clinicianul ar trebui să se concentreze pe două aspecte ale managementului durerii (1) ameliorarea acută a simptomelor ischemiei și necrozei miocardice în curs; și (2) ameliorarea generală a anxietății și a aprehensiunii care exacerbează frecvent durerea. Durerea, care este de obicei severă în faza acută a STEMI, contribuie la starea hiperadrenergică care a fost implicată ca având un rol în fisurarea plăcii și în propagarea trombului și în reducerea pragului pentru fibrilația ventriculară.

Trebuie evitată tendința de subdozare la pacienți. Controlul durerii cardiace se realizează de obicei cu o combinație de nitrați, agenți analgezici opiacei, oxigen și P-blocante. Sulfatul de morfină a rămas agentul analgezic de elecție pentru pacienții cu STEMI. Doza necesară variază în funcție de vârstă și dimensiunea corpului, precum și de tensiunea arterială și ritmul cardiac. Sulfatul de morfină (2 până la 4 mg intravenos cu creșteri de 2 până la 8 mg intravenos, repetate la intervale de 5 până la 15 minute) poate fi administrat într-o doză totală de 10 până la 30 mg după cum este necesar. Administrarea de morfină este deosebit de utilă în edemul pulmonar acut, unde poate favoriza dilatația arterială și venoasă periferică. O considerație importantă atunci când se utilizează nitrați intravenos este de a nu scădea tensiunea arterială la un nivel care ar împiedica dozarea adecvată a morfinei.

Efectele secundare ale administrării morfinei, cum ar fi hipotensiunea arterială, pot fi minimizate prin menținerea pacientului în decubit dorsal și ridicarea extremităților inferioare dacă presiunea sistolica scade sub 100 mm Hg. Utilizarea concomitentă a atropinei în doze de 0,5 mg intravenos poate fi utilă în reducerea efectelor vagomimetice excesive ale morfinei dacă apare bradicardie sau hipotensiune arterială semnificativă. Deși depresia respiratorie este relativ neobișnuită, frecvența respirației trebuie monitorizată, mai ales pe măsură ce starea cardiovasculară se îmbunătățește. Agentul de reversare a narcoticului naloxona, 0,4 până la 2 mg intravenos la fiecare 3 minute până la 10 mg, poate inversa efectele morfinei în cazul în care apare compromisul respirator. Greața și vărsăturile, ca potențiale efecte secundare ale dozelor mari de morfină, pot fi tratate cu o fenotiazină.

Agenți antiplachetari

Aspirină

În studiul ISIS-2,34 aspirina a redus mortalitatea la 35 de zile cu 23%. Când aspirina a fost combinată cu streptokinaza, reducerea relativă a mortalității a fost de 42%. O meta-analiză a demonstrat că aspirina a redus reocluzia coronariană și evenimentele ischemice recurente după terapia fibrinolitică fie cu streptokinază, fie cu alteplază.35 Doza inițială trebuie să fie de 162 până la 325 mg și trebuie continuată pe termen nelimitat la o doză zilnică de 75 până la 162 mg. S-a constatat că această doză este la fel de eficientă ca și dozele mai mari și cu o

toxicitate mai mică.36 Supozitoarele cu aspirină (300 mg) pot fi utilizate în siguranţă pentru pacienţii cu greaţă şi vărsături severe sau cu probleme gastrointestinale superioare severe. La pacienţii cu hipersensibilitate la aspirină adevărată (urticarie, polipi nazali, bronhospasm sau anafilaxie), clopidogrelul sau ticlopidina pot fi înlocuite cu o eficacitate cel puţin egală.37 Utilizarea ibuprofenului sau a altor AINS poate limita efectul cardioprotector al aspirinei.

CLARITY-TIMI 28: CV Deces, MI, RI— Urg Revasc

Figura 11-3 Incidenţa cumulativă a obiectivului final al decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic recurent sau ischemie recurentă care duce la necesitatea unei revascularizări urgente. Odds ratio pentru acest obiectiv a fost semnificativ mai mic în grupul tratat cu clopidogrel decât în grupul placebo la 30 de zile (11,6% faţă de 14,1%; odds ratio, 0,80 [interval de încredere 95%, 0,65 până la 0,97]);

P = 0,03). (Adaptat de la Sabatine MS, Cannon cP, Gibson CM, et al: Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarct with ST segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179-89, cu permisiunea.)

Clopidogrel

Studiul COMMIT/CCS-238 a demonstrat o reducere cu 13% a decesului, IM şi accidentului vascular cerebral la pacienţii trataţi medical trataţi în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor cu clopidogrel 75 mg pe zi. Studiul CLARITY-TIMI 2839 a demonstrat o reducere cu 20% a decesului, infarctului miocardic şi revascularizării urgente la pacienţii trataţi medical trataţi cu o doză de încărcare de 300 mg de clopidogrel şi o doză de întreţinere zilnică de 75 mg, ca parte a unei strategii invazive timpurii la pacienţii <75 de ani (Fig. 11-3). Niciun studiu nu a arătat o creştere a sângerării majore sau a hemoragiei intracraniene. Prin urmare, pacienţii trebuie să primească clopidogrel, indiferent dacă sunt sau nu trataţi cu PCI timp de cel puţin 1 lună (doză de încărcare de 300 mg la pacienţii cu vârsta <75 ani care primesc fibrinoliză şi o doză de încărcare de 75 mg la pacienţii cu vârsta > 75 de ani, indiferent dacă se administrează fibrinoliză). Trebuie continuat cel puţin 3 luni după implantarea stentului cu eliberare de medicament sirolimus, 6 luni după implantarea stentului cu eliberare a medicamentului paclitaxel şi până la 12 luni la pacienţii care nu prezintă risc crescut de sângerare. Pentru pacienţii trataţi cu clopidogrel la care este planificată CABG, medicamentul trebuie reţinut timp de cel puţin 5 zile şi, de preferinţă, timp de 7 zile, cu excepţia cazului în care necesitatea urgentă de revascularizare depăşeşte riscul de sângerare în exces.40

Inhibitori GP IIb/IIIa

Abciximab în combinaţie cu terapia fibrinolitică nu a îmbunătăţit supravieţuirea în două studii.41,42 A redus ratele de reinfarct la pacienţii <75 de ani cu STEMI anterior, dar a crescut ratele ICH la pacienţii mai în vârstă. Inhibitorii receptorilor intravenosi GP IIb/IIIa au fost, de asemenea, studiaţi ca terapie antiplachetă de susţinere la pacienţii care sunt supuşi PCI. Cinci studii randomizate au comparat abciximab cu placebo la pacienţii cărora li s-a efectuat ICP primară.43-47 Tratat

la 6 luni pentru cinci studii de intervenţie coronariană percutanată primară (ICP) cu şi fără abciximab. (Adaptat din Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G: O strategie de reperfuzie preferată pentru infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2003;42:1886-9, cu permisiunea.)

pacienţii au avut mai puţine evenimente cardiace adverse (Fig. 11-4). Beneficiul a apărut mai mare la pacienţii trataţi înainte de sosirea la laboratorul de cateterism cardiac din cauza ratelor iniţiale mai mari de permeabilitate.45 Abciximab a avut un beneficiu mai mare la pacienţii cărora li sa administrat PTCA decât stentarea în studiul CADILLAC,46 dar a scăzut riscul de tromboză subacută a stentului în timpul urmăririi. Există date limitate despre eptifibatidă şi tirofiban, dar datorită unui mecanism de acţiune similar, acestea pot fi utile şi ca terapie antiplachetă.

Agenţi antitrombină

Heparina nefracţionată (HNF) şi heparina cu greutate moleculară mică (HBPM) sunt antitrombine şi scad ratele de reocluzie a arterei de infarct, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, formare de tromb mural VS şi embolizare cerebrală. Anticoagularea este recomandată la pacienţii care nu primesc terapie de reperfuzie deoarece datele din era prefibrinolitică demonstrează beneficii în absenţa altor intervenţii.48

Deoarece streptokinaza produce o coagulopatie sistemică, terapia suplimentară cu antitrombină cu HNF oferă doar avantajul mic de cinci vieţi salvate la 1000 de pacienţi trataţi cu un cost de una până la două accidente vasculare cerebrale hemoragice şi trei până la cinci sângerări sistemice (Fig. 11-5). fibrilaţie, embolie anterioară sau tromb VS cunoscut. Cu agenţi specifici fibrinei (alteplază, reteplază, tenecteplază), UFH trebuie administrată intravenos cu o ţintă aPTT de 1,5 până la 2,0 ori controlul (50 până la 70 de secunde). Se recomandă un bolus de 60 U/kg urmat de o perfuzie de întreţinere de 12 U/kg pe oră (cu maxim 4000 U bolus şi 1000 U/oră perfuzie iniţială pentru pacienţii cu greutatea >70 kg). Pentru ICP primară se recomandă o doză în bolus de 70 până la 100 U/kg cu un timp de coagulare activat ţintă de 300 de secunde. Doza în bolus trebuie redusă la 50 până la 70 U/kg pentru a obţine un ACT de 200 de secunde când se utilizează agenţi GP IIb/IIIa sau se efectuează PCI de salvare.

Studiul CREATE a demonstrat că reviparina a fost superioară placebo în reducerea criteriului final compozit de deces, infarct miocardic sau accident vascular cerebral.48a HBPM poate fi considerată o alternativă acceptabilă la HNF ca terapie auxiliară la fibrinoliză, cu condiția ca

Figura 11-5 Efectul heparinei nefracționate (HNF) în studiile STEMI. Efectul tratamentului la pacienții cu UFH/1000 este demonstrat pentru studiile fără aspirină de rutină (ASA) în stânga și cu AAS de rutină în dreapta. Beneficiile UFH sunt reprezentate sub linia orizontală, iar daunele sunt reprezentate deasupra liniei. CVA, accident cerebrovascular; Embolie pulmonară, embolie pulmonară; ReMI, infarct miocardic recurent; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare. (Adaptat din datele din Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P: Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarct. N Engl J Med 1997;336:847-60, cu permisiunea.)

disfuncție renală semnificativă (creatinină seric > 2,5 mg/dl la bărbați sau 2,0 mg/dl la femei) nu este prezentă. Enoxaparina (bolus intravenos de 30 mg urmat de 1,0 mg/kg subcutanat la fiecare 12 ore până la externarea din spital) utilizată în asociere cu doza completă de tenecteplază a fost până de curând regimul cel mai amplu studiat la pacienții cu vârsta <75 ani.42 Cu toate acestea, pacienții mai în vârstă au o rată inacceptabilă de exces de ICH cu această doză redusă de test5. enoxaparină (fără bolus intravenos; doză de întreținere de 0,75 mg/kg la fiecare 12 ore) la pacienții vârstnici.49a Atunci când este combinată cu clopidogrel, HBPM este asociată cu rate semnificativ îmbunătățite ale permeabilității angiografice și rate mai scăzute de deces/IM comparativ cu HNF. reinfarct non-fatal și o reducere de 19% a riscului relativ al criteriului final compozit de deces sau reinfarct non-fatal sau revascularizare urgentă cu enoxaparină comparativ cu heparină nefracționată (P < 0,001) (Fig. 11-6). < 0,001). Inhibitorul direct al trombinei bivalirudin nu a fost superior HNF la pacienții cărora li s-a administrat streptokinază51, dar poate fi o opțiune la pacienții cu trombocitopenie cunoscută indusă de heparină care au nevoie de anticoagulare.

Studiul OASIS-6 a evaluat antagonistul specific al factorului Xa fondaparinux (2,5 mg subcutanat pe zi) la 12 092 de pacienți cu STEMI.51a Designul studiului a comparat fondaparinux administrat timp de până la 8 zile față de placebo la pacienții când medicul curant a considerat că HNF nu era indicată (stratul I pentru fracțiunea netratată 48 ore) medicul a considerat că este indicată HNF (stratul II). Obiectivul principal, decesul sau reinfarctul, a apărut la 14% dintre pacienții cu placebo și 11,2% dintre pacienții cu fondaparinux din stratul I (HR 0,79; 0,68-0,92) și la 8,7% dintre pacienții cu HNF și 8,3% dintre pacienții cu fondaparinux (HR 0,96; 1,0,131) din stratul II. Astfel, fondaparinux a fost superior placebo (stratul I), dar a dat rezultate similare cu cele obținute cu HNF (stratul II). Rezultatul pacienților din stratul II care au suferit PCI a avut tendința de a fi mai rău atunci când a fost utilizat fondaparinux. Hemoragia severă a apărut la 1,3% dintre pacienții de

control şi 1,0% dintre pacienţii cu fondaparinux pe parcursul a nouă zile (p = 0,13). În timp ce comoditatea injecţiilor subcutanate cu fondaparinux o dată pe zi poate fi atractivă în comparaţie cu HNF, necesitatea administrării concomitente a unei antitrombine suplimentare cu activitate antiIIa dacă se efectuează ICP la un pacient tratat cu fondaparinux complică utilizarea acestuia. şi riscurile fondaparinuxului într-o gamă largă de fibrinolitice, este necesar înainte ca rolul său în gestionarea STEMI să poată fi stabilit în mod corespunzător.

p-blocante

Ş-Blocantele diminuează cererea miocardică de oxigen prin reducerea frecvenţei cardiace, a presiunii arteriale sistemice şi a contractilităţii miocardice. Reducerea ritmului cardiac prelungeşte perioada diastolică şi poate creşte perfuzia la subendocard. La pacienţii care nu au primit terapie fibrinolitică, studiile timpurii au sugerat reducerea dimensiunii infarctului52 şi a mortalităţii.53,54 La pacienţii care au primit terapie fibrinolitică, studiile nu au găsit o reducere a mortalităţii55,56, deşi ratele recurente de ischemie şi reinfarct au fost reduse. De asemenea, sa sugerat că P-blocantele scad aritmiile ventriculare şi scad riscul de hemoragie intracerebrală cu terapia litică. Prin urmare, este rezonabil să se administreze P-blocare intravenoasă precoce pacienţilor cu STEMI fără contraindicaţii, urmată de terapie orală.

Metoprololul intravenos se administrează în trei doze de 5 mg timp de 15 minute, urmate de o doză orală de 25 până la 50 mg la 15 minute mai târziu şi la fiecare 6 ore timp de 48 de ore, înainte de administrarea de două ori pe zi a 50 până la 100 mg. Atenololul intravenos se administrează în două doze de 5 mg, la 15 minute. Apoi, se administrează 50 mg pe cale orală 15 minute mai târziu, urmate de alte 50 mg în 12 ore şi apoi 50 până la 100 mg zilnic. Contraindicaţiile pentru utilizarea precoce a blocajului P intravenos şi oral includ frecvenţa cardiacă <60 bătăi pe minut, presiunea arterială sistolica <100 mm Hg, ICC necompensat sau şoc cardiogen, interval PR > 24 de secunde, bloc AV de gradul II sau III, astmul activ sau boala reactivă a căilor respiratorii şi consumul de cocaină. Dacă în timpul tratamentului apare bradicardie sau hipotensiune arterială, se poate administra izoproterenol 1 până la 5 mcg/min. Administrarea precoce a terapiei cu P-blocante la pacienţii cu insuficienţă a pompei creşte ratele mortalităţii.38a

Terapia de reperfuzie

Concepte generale

Toţi pacienţii cu STEMI trebuie să fie supuşi unei evaluări rapide pentru terapia de reperfuzie şi să aibă o strategie de reperfuzie implementată imediat după contactul cu sistemul medical. Deşi poate să apară reperfuzia spontană rapidă a arterei infarctului oclus, restabilirea fluxului necesită de obicei fie terapie fibrinolitică, fie PCI. Multe comparaţii ale acestor două strategii de reperfuzie le-au tratat ca fiind concurente

Nu. la Risc

10.223

9.385

9.188

9.109

9.064

9.027

Figura 11-6

Heparină nefracţionată

Enoxaparina

10.256

9.595

9.460

9.362

9.301

9.263

Zile după randomizare

B

8.994

9.234

obiectivul primar (A) şi obiectivul secundar (B). În A, rata obiectivului primar (deces sau infarct miocardic nonfatal) la 30 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul cu enoxaparină decât în grupul cu heparină nefracţionată (9,9% faţă de 12,0%, P <0,001 prin testul log-rank). Linia verticală întreruptă indică comparaţia din ziua 2 (comparaţie farmacologică directă), moment în care a fost observată o tendinţă în favoarea enoxaparinei. În B, rata obiectivului secundar principal (deces, infarct miocardic non-fatal sau revascularizare urgentă) la 30 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul cu enoxaparină decât în grupul cu heparină nefracţionată (11,7% faţă de 14,5%, P <0,001 la

testul log-rank). Diferența a fost deja semnificativă la 48 de ore (6,1% în grupul cu heparină nefracționată față de 5,3% în grupul cu enoxaparină, P = 0,02 la testul log-rank). Intervalul afișat este timpul (în intervale de 24 de ore) de la randomizare la un eveniment sau la ultima vizită de urmărire. CI, interval de încredere. (Adaptat de la Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al., pentru ExTRACT-TIMI 25 Investigators: Enoxaparin versus unfractionated

heparină cu fibrinoliză pentru infarctul miocardic ST-Elevat. N Engl J Med 2006;354:1477-88, cu permisiune.)

Nu. la Risc

10.223 heparină nefracţionată

Enoxaparină 10.256

9.174 8.955 8.868

9.479 9.312 9.200

8.818 8.775 8.738

9.130 9.084 9.052

opţiuni cu puţină consideraţie a unei interfeţe între ele (Fig. 11-7). Permeabilitatea arterei infarctului precoce, completă şi susţinută este un determinant cheie al prognosticului atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung, indiferent dacă reperfuzia este realizată prin fibrinoliză23 sau prin PCI.57 Prin urmare, ar trebui depuse toate eforturile pentru a scurta timpul de la debutul simptomelor până la contactul cu sistemul medical şi pentru a implementa o strategie de reperfuzie folosind conceptul de obiective ale sistemului medical. Acestea includ un timp uşă la ac (sau EMS-la-ac) pentru terapia fibrinolitică în 30 de minute sau un timp uşă-la-balon (sau EMS-la-balon) pentru PCI în decurs de 90 de minute. Aceste obiective nu trebuie înţelese ca momente ideale, ci mai degrabă cele mai lungi perioade care ar trebui considerate acceptabile pentru fiecare pacient adecvat, cu excepţia cazului în care există un motiv bun de întârziere, cum ar fi incertitudinea cu privire la diagnostic, necesitatea evaluării şi tratamentului altor afecţiuni care pun viaţa în pericol (de exemplu, insuficienţă respiratorie) sau întârzieri asociate cu alegerea informată a pacientului de a lua în considerare terapia.

Chiar şi atunci când fibrinoliza sau PCI are succes în restabilirea fluxului arterei infarctului, perfuzia zonei de infarct poate fi totuşi compromisă de o combinaţie de leziuni microvasculare şi leziuni de reperfuzie.58 Leziunile microvasculare rezultă din embolizarea trombului în aval, urmată de eliberarea de substanţe din trombocitele activate care promovează spasmul microvascular. Leziunea de reperfuzie are ca rezultat edem celular, formarea de radicali liberi, supraîncărcare cu calciu şi accelerarea apoptozei. În plus, activarea citokinelor în zona de infarct duce la acumularea de neutrofile şi la mediatori inflamatori care contribuie la leziuni tisulare. Astfel, tratamente adjuvante şi auxiliare care

minimizează cantitatea de leziuni microvasculare şi, de asemenea, protejează zona de infarct miocardic periclitată sunt necesare pentru o reperfuzie mai reuşită la nivel de ţesut.

Patru variabile ar trebui luate în considerare în selectarea tipului de terapie de reperfuzie (1) timpul de la debutul simptomelor; (2) risc de STEMI; (3) risc de fibrinoliză; şi (4) timpul estimat de la uşă la balon.

Timpul de la debutul simptomelor

Terapia fibrinolitică administrată în primele două (în special în primele) ore poate avorta ocazional IM şi dra-

Strategii de reperfuzie pentru STEMI

Farmacologic

PCI

Risc de sângerare

Risc de sângerare mai mic

Disponibilitate limitată Întârzierea tratamentului mai eficientă

Disponibil pe scară largă Administrat rapid Mai puțin eficient

Strategii de reperfuzie pentru STEMI

Farmacologic

Imediat

PCI

PCI facilitat

Mai Întârziat

Strategia farmacoinvazivă

A B

Figura 11-7 Strategii de reperfuzie pentru infarctul miocardic cu supradenivelarea ST (STEMI). A, Strategii în care terapia fibrinolitică este selectată versus intervenţia coronariană percutanată (PCI). B, Strategii în care se administrează un regim farmacologic înainte de PCI.

reduce în mod automat ratele mortalităţii.22,23 Fibrinoliza prespitalicească reduce întârzierile tratamentului cu până la 1 oră, permiţând majorităţii pacienţilor să fie trataţi în decurs de 2 ore de la debutul simptomelor şi reduce ratele mortalităţii cu 17% comparativ cu terapia iniţiată în spital. În schimb, PCI poate fi efectuată rareori în decurs de 2 ore de la debutul simptomelor, dar ratele de reperfuzie sunt superioare terapiei fibrinolitice şi sunt independente de timp. Deşi studiile CAPTIM61 şi PRAGUE-262 au ajuns la concluzii diferite cu privire la superioritatea generală a PCI faţă de fibrinoliză, rezultate similare au fost observate în analizele subgrupului de timp până la tratament. Pacienţii trataţi în decurs de 2 ore de la debutul simptomelor în CAPTIM au avut rezultate îmbunătăţite cu tPA prespitalicesc comparativ cu transferul pentru ICP.

Risc de STEMI

Sunt disponibile diferite instrumente de stratificare a riscului pentru a cuantifica riscul.64,65 Pacienţii cu risc scăzut de mortalitate au rezultate similare cu fibrinoliză sau PCI.66,67 Pacienţii cu STEMI anterior,66,67 vârste înaintate, insuficienţă cardiacă congestivă68 sau şoc cardiogen69 au rezultate mai bune cu PCI. Punctul de echilibru dintre strategii este un risc de mortalitate estimat la 30 de zile de 3%.70

Risc de sângerare

Cu cât riscul de sângerare este mai mare cu terapia fibrinolitică, cu atât mai mult ar fi favorizată PCI ca strategie de reperfuzie. Riscul crescut de ICH la vârstnici este un factor puternic care favorizează PCI în acest subgrup.

Timpul estimat de la uşă la balon

PCI este superioară terapiei fibrinolitice atunci când poate fi efectuată rapid de echipe experimentate din spitale cu volum mare.71 Beneficiul observat în studiile clinice randomizate72 (Fig. 11-8) a fost puternic influenţat de o reducere a IM recidivant nonfatal. Acest beneficiu a fost probabil exagerat de protocoalele care au descurajat puternic PCI de salvare atunci când fibrinoliza a eşuat sau cateterismul cardiac pentru ischemie recurentă după fibrinoliză iniţială cu succes. Cu toate acestea, ratele de accident vascular cerebral şi mortalitate au fost mai scăzute cu PCI, iar experienţa clinică susţine spitalizări mai puţin complicate şi mai puţine zile de spitalizare pentru aceşti pacienţi. Cu toate acestea, ratele de complicaţii sunt mai mari pentru pacienţii care se prezintă după programul de lucru de rutină73 şi ratele mai scăzute ale mortalităţii cu PCI nu au fost demonstrate în spitalele cu volum redus.71,74 În spitalele fără capacitatea PCI, alegerea terapiei de reperfuzie este terapia fibrinolitică sau transferul la un centru PCI. Deoarece beneficiul mortalităţii asociat cu PCI faţă de fibrinoliză scade pe măsură ce diferenţele de timp până la tratament cresc, 75 strategia PCI poate să nu reducă mortalitatea atunci când se anticipează o întârziere a tratamentului > 60 de minute (Fig. 11-9). În Statele Unite, doar 4% dintre pacienţii transferaţi sunt trataţi cu PCI în decurs de 90 de minute şi timpul mediu până la tratament este de 3 ore.76 Prin urmare, pacienţii cu STEMI care se prezintă într-o unitate care nu are capacitatea de intervenţie expertă, promptă cu PCI primară în 90 de minute de la primul contact medical, ar trebui să fie supuşi fibrinolizei, cu excepţia cazului în care sunt contraindicate. 11-1.

Terapia fibrinolitică

Indicatii si contraindicatii

În absenţa contraindicaţiilor, terapia fibrinolitică trebuie administrată la pacienţii cu STEMI cu debutul simptomelor în ultimele 12 ore şi supradenivelare ST > 0,1 mV în cel puţin două derivaţii contigue sau LBBB nou, sau probabil nou. Pacienţii cu IM posterior adevărat şi pacienţii cu durata simptomelor de 12 până la 24 de ore şi supradenivelare ST sunt, de asemenea, candidaţi rezonabili. Contraindicaţiile şi precauţiile pentru utilizarea terapiei fibrinolitice sunt prezentate în Tabelul 11-2. Hemoragia este cel mai critic risc, în special hemoragia intracraniană care este fatală la mai mult de jumătate dintre pacienţi. Au fost dezvoltate mai multe modele de estimare a riscului de ICH după fibrinoliză.77-79 Pacienţii cu risc >4% de ICH ar trebui trataţi mai degrabă cu PCI decât cu terapie fibrinolitică. Streptokinaza fără heparină are cea mai mică rată ICH.

PCI vs. Fibrinoliza:
Rezultate clinice pe termen scurt

PCI vs. Fibrinoliza: NNT (NNH)
Rezultate clinice pe termen scurt

Figura 11-8 Intervenţia coronariană percutanată (ICP) versus fibrinoliză pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI). Rezultatele pe termen scurt (4 până la 6 săptămâni) (stânga sus) şi pe termen lung (dreapta sus) pentru diferitele obiective prezentate sunt reprezentate grafic pentru pacienţii cu STEMI randomizati la PCI sau fibrinoliză pentru reperfuzie în 23 de studii (N = 7739). Pe baza frecvenţei evenimentelor pentru fiecare obiectiv din cele două grupuri de tratament, numărul necesar de tratat (NNT) sau numărul necesar pentru a dăuna (NNH) este afişat pentru rezultatele pe termen scurt (jos stânga) şi pe termen lung (jos dreapta). Amploarea diferenţelor de tratament pentru deces, reinfarct nonfatal şi accident vascular cerebral variază în funcţie de dacă PCI este comparată cu streptokinaza sau cu un litic specific fibrinei. De exemplu, când PCI primară este comparată cu alteplaza (tPA) şi studiul SHOCK este exclus, rata mortalităţii este de 5,5% faţă de 6,7% (OR 0,81, IC 95% 0,64 până la 1,03, P = 0,081). CVA, accident cerebrovascular; Tiv. AVC, accident vascular cerebral hemoragic; IM, infarct miocardic; Rec. Isch, ischemie recurentă; ReMI, MI recurent. (Adaptat de la Keeley EC, Boura JA, Grines CL: Primary angioplasty versus intravenous thrombolitic therapy for acute myocardial infarct: A quantitative review of 23 randomized trials. Lancet 2003;361:13-20, cu permisiune.)

Beneficiul de mortalitate

Studiile controlate cu placebo au demonstrat beneficiul de supravieţuire asociat cu terapia fibrinolitică.34,80-82 Reducerea mortalităţii este cea mai mare în primele câteva ore de simptome, în special în prima oră, datorită salvării miocardului ischemic cu dimensiunea redusă a infarctului. Beneficiul mortalităţii care se observă cu un tratament ulterior este mai dependent de vindecarea îmbunătăţită a infarctului şi remodelarea miocardică, de eterogenitatea electrică redusă şi de potenţialul redus de aritmie ventriculară care pune viaţa în pericol. Pacienţii cu LBBB, IM anterior, hipotensiune arterială şi tahicardie au un risc mai mare de STEMI şi obţin beneficii terapeutice mai mari.22 Riscul pacientului şi beneficiul terapeutic potenţial în MI inferior sunt crescute cu implicarea ventriculului drept, depresia ST precordială sau blocul cardiac complet. trataţi cu PCI, numărul absolut de vieţi

salvate la 1000 de pacienţi trataţi cu terapie fibrinolitică în comparaţie cu placebo este de fapt mai mare decât la pacienţii mai tineri (34 faţă de 28).84

Figura 11-9 PCI versus liză cu agenţi specifici fibrinei: sincronizarea este (aproape) totul? RCT, studiu randomizat controlat; N, numărul de pacienţi; PCI, intervenţie coronariană percutanată. (Adaptat de la Nallamothu BK, Bates ER: Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarct: Is timing (almost) everything? Am J Cardiol 2004;94:772-4, cu permisiunea.)

Efect asupra funcţiei VS

Reperfuzia precoce cu succes reduce dimensiunea infarctului, păstrează mişcarea peretelui regional, scade dilatarea ventriculară şi menţine funcţia globală a ventriculului stâng - un predictor important al supravieţuirii. Restabilirea fluxului normal al arterei infarctului nu reflectă reperfuzia microvasculară, care este mai bine evaluată prin blush miocardic la angiografie, perfuzie de contrast la ecocardiografie sau rezoluţia promptă a supradenivelării ST la electrocardiografie. Reperfuzia microvasculară slabă este asociată cu creşterea dimensiunii, morbidităţii şi mortalităţii infarctului.

Complicaţii

Complicaţia majoră a terapiei fibrinolitice este hemoragia care poate necesita sau nu transfuzie. Factorii de risc includ vârsta înaintată, sexul feminin, greutatea corporală mai mică şi hipertensiunea arterială. Hemoragia intracerebrală cuprinde hemoragia parenchimoasă, hemoragia intraventriculară, hemoragia subarahnoidiană, hematomul subdural şi hematomul epidural. Caracteristicile tipice de prezentare includ o modificare acută a nivelului de conştienţă, semne neurologice unifocale sau multifocale, comă, cefalee, greaţă, vărsături şi convulsii. Apariţia unei modificări a stării neurologice în timpul sau după terapia de reperfuzie, în special în primele 24 de ore după iniţierea tratamentului, este considerată a fi datorată ICH până când se dovedeşte contrariul (Fig. 11-10). Terapiile fibrinolitice, antiplachetare şi anticoagulante trebuie întrerupte până când o scanare imagistică cerebrală nu arată nicio dovadă de ICH. Consultaţiile de neurologie şi/sau neurochirurgie trebuie obţinute conform circumstanţelor clinice. Măsurile imediate de reducere a presiunii intracraniene includ perfuzia de manitol, ridicarea capului patului la 30 de grade, intubaţia endotraheală şi hiperventilaţia pentru a obţine o Pco2 de 25 până la 30 mm Hg. Crioprecipitatul (10 U) va creşte nivelul de fibrinogen cu aproximativ 0,70 g/litru şi nivelul factorului VIII cu aproximativ 30% la un adult de 70 kg. Plasma proaspătă congelată restabileşte nivelurile factorilor V şi VIII. Protamina (1 mg/100 U de HNF administrată în ultimele 4 ore) inversează anticoagularea heparină. Transfuziile de trombocite (6 până la 8 unităţi) pot fi administrate dacă

Tabelul 11-1 Evaluarea opţiunilor de reperfuzie pentru pacienţii cu STEMI

Pasul 1: Evaluaţi timpul şi riscul

Timp de la debutul simptomelor

Risc de STEMI

Risc de fibrinoliză

Timp necesar pentru transportul la un laborator PCI calificat

Pasul 2: Stabiliţi dacă se preferă fibrinoliza sau o strategie invazivă

Dacă prezentarea este < 3 ore şi nu există nicio întârziere pentru o strategie invazivă, nu există preferinţă pentru nici una dintre strategii.

Fibrinoliza este în general preferată dacă

Prezentare precoce (<3 ore de la debutul simptomelor) şi întârziere până la strategia invazivă (vezi mai jos)

Strategia invazivă nu este o opţiune

Laborator de cateterism ocupat/nu este disponibil Dificultăţi de acces vascular

Lipsa accesului la un labfţ PCI calificat

Întârziere la strategia invazivă

Timpul de transport prelungit de la uşă la balon, de la uşă la ac este > 1 oră§ Timpul de contact medical cu balon sau de la uşă la balon este

>90 de minute

Se preferă o strategie invazivă dacă

Laborator PCI calificat disponibil cu back-upfţ chirurgical

Timpul de contact medical cu balon sau de la uşă la balon este

<90 de minute

Uşă la balon — Timpul de la uşă la ac este <1 oră*

Risc ridicat de STEMI

Clasa Killip de şoc cardiogen este >3

Contraindicaţii pentru fibrinoliză, inclusiv risc crescut de sângerare şi ICH

Prezentare târzie

Debutul simptomelor a fost acum > 3 ore

Diagnosticul de STEMI este pus la îndoială

Tabelul 11-2 Contraindicaţii şi precauţii pentru fibrinoliză în STEMI

Contraindicaţii absolute

Orice ICH anterioară

Leziune vasculară cerebrală structurală cunoscută (de exemplu, malformaţie atrioventriculară)

Neoplasm intracranian malign cunoscut (primar sau metastatic)

Accident vascular cerebral ischemic în decurs de 3 luni CU EXCEPŢIA accidentului vascular cerebral ischemic acut în decurs de 3 ore

Disecţie aortică suspectată

Sângerare activă sau diateză hemoragică (cu excepţia menstruaţiei)

Traumă semnificativă a capului sau a feţei închise în decurs de 3 luni

Contraindicaţii relative

Istoric de hipertensiune arterială cronică, severă, slab controlată

Hipertensiune arterială severă necontrolată la prezentare (TAS > 180 sau TAD > 110 mm Hg)f

Antecedente de accident vascular cerebral ischemic > 3 luni, demenţă sau patologie intracraniană cunoscută neacoperite în contraindicaţii

RCP traumatică sau prelungită (>10 minute) sau intervenţie chirurgicală majoră (<3 săptămâni)

Sângerare internă recentă (în decurs de 2-4 săptămâni).

Puncţii vasculare necompresibile

Pentru streptokinază/anistreplasă: expunere anterioară sau reacţie alergică anterioară la aceşti agenţi

Sarcina

Ulcer peptic activ

Utilizarea curentă a anticoagulantelor: cu cât este mai mare INR, cu atât este mai mare riscul de sângerare

90% au fost raportate. Dacă este disponibilă imediat, ICP primară trebuie efectuată la pacienţii cu STEMI (inclusiv infarct miocardic posterior adevărat) sau IM cu LBBB nou sau probabil nou, care pot suferi ICP a arterei infarctului în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor (sau mai mult de 12 ore dacă simptomele ischemice persistă) - dacă este efectuată în timp util (umflarea balonului în termen de 90 de minute, procedura efectuată de către o persoană la clinică, care efectuează o intervenţie clinică în 90 de minute). peste 75 de proceduri PCI pe an). Procedura ar trebui să fie susţinută de personal cu experienţă într-un mediu de laborator adecvat (care efectuează mai mult de 200 de proceduri PCI pe an, dintre care cel puţin 36 sunt PCI primare pentru STEMI şi are capacitate de chirurgie cardiacă).2

Studiile clinice randomizate efectuate la pacienţi selectaţi de către furnizori cu experienţă au demonstrat că pacienţii trataţi cu PCI prezintă rate mai scăzute ale mortalităţii pe termen scurt (5,0% faţă de 7,0%, RR 0,70, 95% CI 0,58 până la 0,85, P = 0,0002), mai puţin reinfarct non-fatal, versus . 95% IC 0,27 până la 0,45, P = 0,0003) şi mai puţin accident vascular cerebral hemoragic (0,05% faţă de 1,0%, RR 0,05, 95% CI 0,006 până la 0,35, P = 0,0001) decât cei trataţi cu risc major de fibrinoză, dar cu 0,7% crescut 5,0%, RR 1,3, IC 1,02 până la 1,65, P = 0,032) (vezi Fig. 11-8).72 Diferenţele de eficacitate sunt mai mici atunci când PCI este comparată cu alteplază, strategia invazivă este permisă după terapia fibrinolitică, pacienţii sunt trataţi în laboratoare cu mai puţină experienţă sau cu balonare cu volum redus excesiv prelungit.

Beneficiul de supravieţuire cu PCI este dependent de timp (Fig. 11-11). Pentru a reproduce rezultatele în studiile randomizate în care PCI a fost efectuată de operatori experimentaţi cu o întârziere medie suplimentară a tratamentului de 40 de minute pentru PCI în loc de terapia fibrinolitică, trebuie respectate criterii stricte de performanţă. Acestea includ timpi de la uşă la balon <90 de minute, debite TIMI 2/3 la peste 90% dintre pacienţi, rate de intervenţie chirurgicală de bypass de urgenţă <2% şi performanţa PCI la mai mult de 85% dintre pacienţii aduşi la laborator. Ratele de mortalitate spitalicească ajustate în funcţie de risc ar trebui să fie <7% la pacienţii fără şoc cardiogen, ceea ce ar fi comparabil cu cele raportate pentru terapia fibrinolitică72 şi în concordanţă cu rezultatele registrului raportate anterior, unde ratele mortalităţii nu au fost diferite între strategiile de tratament.25,89-91 Dacă criteriile de performanţă menţionate mai sus nu pot fi îndeplinite, terapia fără fibrinolitică ar trebui să fie contraindicată.

PCI are cel mai mare beneficiu în ceea ce priveşte mortalitatea la pacienţii cu risc ridicat. PCI a fost asociată cu o reducere absolută de 9% a mortalităţii la 30 de zile în şoc cardiogen69 şi o reducere de 33% a riscului relativ (faţă de 9% cu terapia fibrinolitică) în insuficienţa cardiacă congestivă.68 În comparaţie cu terapia fibrinolitică, PCI reduce mortalitatea la pacienţii cu infarct miocardic anterior, dar nu există nicio diferenţă la pacienţii cu infarct miocardic anterior, dar nu există nicio diferenţă la pacienţii cu infarct miocardic anterior. PTCA şi 5% după stentarea, comparativ cu 30% după terapia fibrinolitică.92 Complicaţiile potenţiale includ probleme cu locul de acces arterial; reacţii adverse la încărcarea

volumului, mediu de contrast şi medicamente antitrombotice; complicaţii tehnice; şi evenimente de reperfuzie.

În comparaţie cu PTCA, stenturile intracoronare obţin un rezultat angiografic imediat mai bun cu un lumen arterial mai mare, mai puţine reocluzii şi restenoză a arterei infarctului şi mai puţine evenimente ischemice ulterioare, dar nu există diferenţe în ratele de mortalitate sau ratele de reinfarct.93

Rescue PCI

Terapia fibrinolitică intravenoasă nu reuşeşte să restabilească permeabilitatea arterei de infarct la 25% până la 50% dintre pacienţi. Rescue PCI poate restabili permeabilitatea la majoritatea acestor pacienţi. O provocare majoră, totuşi, este identificarea pacienţilor cu fibrinoliză nereuşită şi tratarea acestora într-un interval de timp în care salvarea miocardică este posibilă. Markerii clinici ai reperfuziei, cum ar fi ameliorarea disconfortului toracic de tip ischemic, rezoluţia parţială a supradenivelării segmentului ST şi aritmiile de reperfuzie, au valoare predictivă limitată în identificarea eşecului fibrinolizei.94 Alte limitări ale PCI de salvare includ rate mai mari de eşec procedural, nereflux microvascular, hemoragie şi hemoragie primară de PCI.

Sa demonstrat anterior că PCI de salvare la pacienţii cu STEMI anterior reduce insuficienţa cardiacă congestivă şi ratele de deces atunci când este efectuată în decurs de 8 ore de la debutul simptomelor. la pacienţii cu şoc cardiogen sau insuficienţă cardiacă congestivă şi este rezonabilă la pacienţii cu infarct mare şi simptome ischemice persistente. Beneficiul la pacienţii cu risc scăzut nu poate depăşi riscul crescut de sângerare.

PCI facilitat

PCI facilitată se referă la o strategie de PCI imediat planificată după un regim farmacologic iniţial, cum ar fi terapia fibrinolitică în doză completă, terapia fibrinolitică în jumătate de doză, un inhibitor GP IIb/IIIa sau o combinaţie de terapie fibrinolitică în doză redusă şi inhibitorul trombocitar GP IIb/IIIa (vezi Fig. Aceasta reprezintă mai degrabă o abordare liniară a strategiilor de reperfuzie decât o abordare oricăreia/sau. Ar trebui să fie diferenţiat de administrarea medicamentului în timpul PCI primară şi de PCI de salvare după fibrinoliză nereuşită. Teoria este că reperfuzia mai devreme va scădea dimensiunea infarctului înainte ca PCI să stabilizeze leziunea index. Cu toate acestea, studiile preliminare97,98 nu au demonstrat o dimensiune redusă a infarctului sau rezultate îmbunătăţite, iar sângerarea crescută este o posibilitate. Studiul ASSENT-4 PCI99 a demonstrat o mortalitate mai scăzută (3,6% faţă de 6,0%)

N=1791

Figura 11-11 Debutul simptomelor – timpul de balon şi mortalitatea în ICP primară pentru infarctul miocardic cu supradenivelare. Relaţia dintre timpul până la tratament şi

mortalitatea la un an, ca funcţii continue, a fost evaluată folosind un model de regresie pătratică. Liniile punctate reprezintă intervale de încredere de 95% ale mortalităţii prezise. PCI, intervenţie coronariană percutanată; RCT, studiu randomizat controlat. (Adaptat după De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM: Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarct: Every minute of delay counts. Circulation 2004;109:1223-25, cu permisiune.)

pentru PCI primară în comparaţie cu tenecteplază în doză completă plus cateterizare imediată din cauza mai puţine complicaţii ischemice, mai degrabă decât a mai puţine complicaţii hemoragice. Cu toate acestea, în spitalele fără capacitatea PCI, strategia este încă promiţătoare pentru pacienţii cu risc ridicat, care au un risc scăzut de sângerare şi o durată scurtă a simptomelor. Este puţin probabil să fie benefică pentru pacienţii cu risc scăzut, pentru pacienţii cu acces imediat la un laborator de cateterism sau pentru cei cu durata mai lungă a simptomelor.

Spitale fără operaţie cardiacă la faţa locului

În timp ce spitalele cu operaţie cardiacă la faţa locului pot oferi acces imediat la un laborator PCI, spitalele fără această resursă trebuie să stabilească protocoale de tratament mai complicate care să includă acorduri de transfer interspital. Terapia fibrinolitică va fi de obicei strategia de reperfuzie primară. Cu toate acestea, mulţi pacienţi nu sunt eligibili pentru terapia fibrinolitică din cauza riscului de sângerare şi ar trebui luaţi în considerare pentru transfer pentru ICP primară.100 Pacienţii care nu au fibrinoliză şi sunt candidaţi pentru ICP de salvare ar trebui, de asemenea, transferaţi, la fel ca şi pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sau şoc cardiogen.

Unele spitale cu laboratoare de cateterism cardiac sunt capabile să ofere PCI fără intervenţii chirurgicale cardiace la faţa locului. Mai multe criterii de performanţă trebuie îndeplinite pentru ca această strategie să reproducă rezultatele favorabile în rapoartele publicate101,102 (Tabelul 11-4). Operatorii trebuie să fie intervenţionişti cu experienţă care efectuează cel puţin 75 de intervenţii pe an, laboratorul trebuie să efectueze cel puţin 36 de proceduri pe an, iar personalul medical şi tehnic trebuie să fie pe deplin instruit. Trebuie să fie disponibilă întreaga gamă de echipamente PCI şi este necesară expertiza în contrapulsarea balonului intra-aortic. Selectarea corespunzătoare a cazurilor şi îmbunătăţirea continuă a calităţii sunt componente importante (Tabelul 11-5). Pacienţii cu risc ridicat trebuie transferaţi la un spital cu intervenţie chirurgicală la faţa locului pentru ICP primar.

Conceptul de transfer interspital pentru ICP primar versus terapia fibrinolitică la faţa locului a fost testat în cinci rapoarte (Fig. 11-12).62,103-106 Rezultatele favorabile107 au fost similare cu cele raportate pentru ICP primar fără transfer interspital.72 Cu toate acestea, timpii de transfer au fost scurti din cauza selecţiei pacientului şi a unui sistem de

transport de urgenţă organizat central. Pentru a reproduce aceste rezultate, timpul de la sosirea la primul spital uşă la balon umflare în

Tabelul 11-4 Criterii pentru performanţa ICP primară la spitalele fără chirurgie cardiacă la faţa locului

Operatorii trebuie să fie intervenţionişti cu experienţă, care efectuează regulat ICP electiv într-un centru chirurgical (cel puţin 75 de cazuri/an). Laboratorul de cateterism trebuie să efectueze minimum 36 de proceduri PCI primare pe an.

Personalul de asistenţă medicală şi de laborator tehnic de cateterism trebuie să aibă experienţă în manipularea pacienţilor grav bolnavi şi să fie confortabil cu echipamentul de intervenţie. Ei trebuie să aibă experienţă dobândită în laboratoare de intervenţie dedicate la un centru chirurgical. Ei participă la un program de apeluri de 24 de ore, 365 de zile.

Laboratorul de cateterism în sine trebuie să fie bine echipat, cu sisteme imagistice optime, echipament de resuscitare, suport IABP şi trebuie să fie bine aprovizionat cu o gamă largă de echipamente intervenţionale.

Asistentele unităţii de îngrijire cardiacă trebuie să fie experte în monitorizarea hemodinamică şi managementul IABP.

Administraţia spitalului trebuie să susţină pe deplin programul şi să permită îndeplinirea cerinţelor instituţionale de mai sus.

Trebuie să existe protocoale scrise oficializate pentru transferul imediat şi eficient al pacienţilor la cea mai apropiată unitate de chirurgie cardiacă, care sunt revizuite/testate în mod regulat (trimestrial).

ICP primară trebuie efectuată în mod obişnuit ca tratament de alegere non-stop pentru o mare parte a pacienţilor cu STEMI pentru a asigura căi de îngrijire simplificate cu volume crescute de cazuri.

Selectarea cazului pentru performanţa PCI primară trebuie să fie riguroasă. Criteriile pentru tipurile de leziuni adecvate pentru ICP primară şi pentru selectarea transferului pentru intervenţia chirurgicală de bypass aortocoronar emergent sunt prezentate în Tabelul 11-5.

Trebuie să existe un program continuu de analiză a rezultatelor şi o revizuire periodică formală a cazului.

Instituţiile ar trebui să participe într-o perioadă de implementare de 3 până la 6 luni, timp în care se instituie dezvoltarea unui program primar oficial de PCI care include stabilirea standardelor, instruirea personalului, dezvoltarea logistică detaliată şi crearea unui sistem de evaluare a calităţii şi management al erorilor.

IABP, pompa cu balon intra-aortic; PCI, intervenţie coronariană percutanată; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare. Modificat de la Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al:

ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct). Circulation 2004;110:588-636.

al doilea spital ar trebui să fie cât mai scurt posibil, cu un obiectiv în 90 de minute. Acest obiectiv este posibil în Statele Unite108, dar rămâne neobișnuit.76 Transportarea directă a pacienților la centrele PCI, mai degrabă decât transportarea lor la cel mai apropiat spital, poate fi o strategie superioară pentru a reduce timpul până la tratamentul pentru ICP primar.

Tabelul 11-5 Selectarea pacientului pentru PCI primară și bypass aortocoronar urgent în spitalele fără intervenție chirurgicală cardiacă la fața locului

Evitați intervenția la pacienții stabili hemodinamic cu

Stenoză semnificativă (>60%) a unei artere coronare principale stângi neprotejate în amonte de o ocluzie acută a sistemului coronar stâng care ar putea fi perturbată de cateterul de angioplastie

Leziuni extrem de lungi sau angulate legate de infarct cu flux TIMI grad 3

Leziuni legate de infarct cu flux TIMI grad 3 la pacienții stabili cu boală a trei vase

Leziuni legate de infarct ale vaselor mici sau secundare

Leziuni semnificative hemodinamic în altele decât artera infarctului

Transferați pacienți pentru operație de bypass aortocoronarian de urgență

După PCI primară a vaselor ocluzate dacă este prezentă boală coronariană principală stângă reziduală de grad înalt sau multivasală cu instabilitate clinică sau hemodinamică (de preferință cu suport de pompă cu balon intraaortic)

IABP, pompa cu balon intra-aortic; PCI, intervenție coronariană percutanată; TIMI, Tromboliza în infarctul miocardic. Modificat de la Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct). Circulation 2004;110:588-636.

Strategia invazivă timpurie

Cateterizarea cardiacă de rutină și revascularizarea ulterioară pentru o anatomie adecvată este acum recomandată pentru pacienții cu NSTEMI.109 ICP de rutină efectuată în câteva zile după fibrinoliză eșuată a fost evaluată în studii mici, dar nu există date convingătoare care să demonstreze beneficii.110 Occluded Artery Trial evaluează dacă PCI de rutină îmbunătățește rezultatele clinice la pacienții cu ocluzie arterială ridicată. după apariția

STEMI.111 De asemenea, studiile mai vechi nu au reuşit să demonstreze beneficii pentru PCI de rutină la ore până la zile după fibrinoliză cu succes.112 Cu toate acestea, echipamentul îmbunătăţit, strategiile antiplachetare şi anticoagulante îmbunătăţite şi utilizarea stenturilor coronariene au crescut ratele de succes PCI şi au scăzut complicaţiile în era cardiologiei intervenţionale moderne. Mai multe rapoarte susţin acum acest protocol, care a fost denumit strategie farmacoinvazivă (vezi Fig. 11-7B).113-116 Cateterizarea şi revascularizarea cardiacă pentru o anatomie adecvată ar trebui efectuate la pacienţii cu ischemie spontană sau provocabilă.117.

MANAGEMENTUL SPITALULUI

Locaţie

Pacienţii trebuie internaţi în unitatea de îngrijire coronariană (CCU) atunci când evaluarea iniţială a pacientului include evaluarea vitalului

semne, pulsoximetrie, ritm cardiac şi segmente ST şi simptome de ischemie cardiacă acută. Rezultatele de laborator restante (şi anormale) trebuie urmărite şi ar trebui implementate ordinele standard de admitere la CCU (Tabelul 11-6). Monitorizarea presiunii intra-arteriale şi pulmonare ar trebui să fie disponibilă pentru pacienţii cu hipotensiune severă. Pompa cu balon intra-aortic trebuie să fie disponibilă pentru tratamentul şocului cardiogen. Trebuie administrat terapie cu aspirină şi Ş-blocante într-o doză adecvată pentru a controla ritmul cardiac. Nitroglicerina intravenoasă este utilă pentru controlul anginei, hipertensiunii arteriale sau insuficienţei cardiace acute. Oxigenul poate fi întrerupt după 6 ore de stabilitate a pacientului dacă saturaţia de oxigen este >90%.

Îngrijirea medicală ar trebui să fie asigurată de persoane certificate în îngrijiri critice, cu personal bazat pe nevoile specifice ale pacienţilor şi competenţele furnizorului, precum şi pe priorităţile organizaţionale. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace, aritmii grave sau ischemie recurentă. Medicamentele precum balsamurile pentru scaune sau agenţii anti-anxietate trebuie administrate pe baza judecăţii asistentei medicale. Pacienţii terminali (fără cod) sau pacienţii ale căror comorbidităţi fac puţin probabilă supravieţuirea nu ar trebui să fie internaţi în CCU.

Pacienţii trebuie transferaţi într-un pat monitorizat într-o unitate de retragere după 12 până la 24 de ore de stabilitate clinică. În mod similar, pacienţii cu risc scăzut care au suferit PCI cu succes pot fi admişi direct în unitatea de retragere pentru îngrijiri postPCI, mai degrabă decât în CCU. Trebuie să fie disponibile echipamente de pulsoximetrie, monitorizare electrocardiografică şi defibrilare. Personalul de asistenţă medicală ar trebui să aibă un set de abilităţi similare asistentelor UCC, astfel încât să poată evalua şi să răspundă la orice complicaţii clinice.

Este rezonabil să folosiţi medicamente anxiolitice pentru a atenua anxietatea pe termen scurt. Retragerea cofeinei este asociată cu dureri de cap şi cu creşterea ritmului cardiac. Una până la două căni de cafea pe zi, suficientă pentru a preveni retragerea cofeinei, nu a fost asociată cu creşterea tensiunii arteriale sau cu aritmii ventriculare. Fumătorii pot prezenta

simptome de sevraj de nicotină, inclusiv anxietate, insomnie, depresie, dificultăţi de concentrare, iritabilitate, furie, neliniște şi ritm cardiac încetinit. Anxioliticele, bupropionul şi terapia de înlocuire a nicotinei sunt opţiuni de tratament. Haloperidolul intravenos este un neuroleptic cu acţiune rapidă care poate fi administrat pacienţilor cardiaci cu agitaţie. Comunicarea cu pacientul şi familia, regulile liberalizate de vizitare, sprijinul psihologic şi consilierea pot reduce anxietatea şi depresia atât pentru pacient, cât şi pentru membrii familiei.

Medicamente

Nitroglicerina

Nitroglicerina intravenoasă este indicată în primele 48 de ore după STEMI pentru tratamentul ischemiei persistente care răspunde la terapia cu nitraţi, ICC sau hipertensiune arterială. Nitraţii intravenos, orali sau topici sunt utili după primele 48 de ore după STEMI pentru tratamentul anginei pectorale recurente sau al ICC persistentă, dacă utilizarea lor nu exclude terapia cu P-blocante sau inhibitori ECA. Utilizarea continuă a terapiei cu nitraţi dincolo de primele 24 până la 48 de ore în absenţa simptomelor nu este bine stabilită în practica contemporană. Dacă este planificată o terapie susţinută cu nitraţi, este important un interval fără nitraţi în timpul administrării zilnice pentru a evita toleranţa la nitraţi (vezi capitolul 5).

Măsuri de rutină

Repausul la pat trebuie limitat la 12 până la 24 de ore din cauza îngrijorării legate de decondiţionarea fizică şi hipotensiunea ortostatică. Pacienţii nu ar trebui să aibă nici un aport oral înainte de o procedură, dar în caz contrar ar trebui să li se prescrie dieta pentru modificări terapeutice ale stilului de viaţă (TLC) a Programului Naţional de Educaţie pentru Colesterol (NCEP) (ATP III), care se concentrează pe următoarele: aport redus de grăsimi şi colesterol, <7% din totalul caloriilor sub formă de grăsimi saturate, <200 mg/zi, consum crescut de colesterol şi acid gras pe zi. aport caloric adecvat pentru nevoile energetice.7 Pacienţii diabetici au nevoie de o dietă adecvată, iar aportul de sodiu trebuie limitat la pacienţii cu hipertensiune sau insuficienţă cardiacă. Consilierea pacientului cu privire la modificarea factorilor de risc care include renunţarea la fumat, respectarea medicamentelor, dieta şi exerciţiile fizice ar trebui să facă parte din fiecare întâlnire cu pacientul.

Agenţi antitrombotici

Aspirina trebuie continuată pe termen nelimitat, cu excepţia cazului în care există alergie la aspirină.36 Doze mai mici de aspirină de 75 până la 162 mg sunt preferate pentru tratamentul pe termen lung din cauza creşterii riscului de sângerare dependentă de doză. O

tienopiridină trebuie înlocuită cu aspirina atunci când aspirina este contraindicată din cauza hipersensibilității sau a intoleranței gastrointestinale majore (vezi capitolul 5). Efectele secundare gastrice pot fi reduse prin administrarea de antagoniști H2, antiacide sau utilizarea aspirinei acoperite enteric. Datele disponibile sugerează că terapia dublă antiplachetă atât cu aspirină, cât și cu clopidogrel trebuie continuată timp de cel puțin 1 lună la toți pacienții.38,39 Clopidogrelul 75 mg pe zi este, în general, preferat în fața ticlopidinei 250 mg de două ori pe zi din cauza efectelor secundare mai puține ale clopidogrelului și a dozei o dată pe zi.

HNF sau HBPM intravenoasă trebuie utilizate la majoritatea pacienților timp de cel puțin 48 de ore sau mai mult dacă starea clinică

Tabelul 11-6 Exemplu de ordine de admitere pentru pacientul cu STEMI

Stare: gravă

IV: NS sau D5W pentru a menține vena deschisă. Începeți un al doilea IV dacă este administrat medicament IV. Acesta poate fi un blocaj cu heparină.

Semne vitale: La fiecare 30 de minute până când se stabilește, apoi la fiecare 4 ore la nevoie. Anunțați medicul dacă HR este <60 bpm sau >100 bpm, TA sistolică este <100 mm Hg sau >150 mm Hg, frecvența respiratorie este <8 respirații pe minut sau >22 respirații pe minut.

Monitor: monitorizare ECG continuă pentru aritmie și deviația segmentului ST.

Dieta: NPO, cu excepția înghițiturilor de apă până la stabil. Apoi începeți o dietă cu 2 g de sodiu/zi, cu un conținut scăzut de grăsimi saturate (<7% din totalul de calorii/zi), cu un nivel scăzut de colesterol (<200 mg/zi), cum ar fi dieta TLC (Therapeutic Lifestyle Changes).

Activitate: Repaus la pat și comodă de lângă pat și activitate ușoară atunci când este stabil.

Oxigen: Monitorizare continuă prin oximetrie. Canula nazală la 2 L/min. Când este stabil timp de 6 ore, întrerupeți administrarea de oxigen și evaluați necesarul de oxigen (adică saturația de O2 <90%) și luați în considerare întreruperea oxigenului.

Medicamente:

Nitroglicerina

Utilizați NTG sublingual 0,4 mg la fiecare 5 minute după cum este necesar pentru disconfort toracic.

NTG intravenos pentru ICC, hipertensiune arterială sau ischemie persistentă.

ASA

Dacă ASA nu este administrat în UR, mestecaţi ASAţ neenteric 162-325 mg.

Dacă a fost administrat AAS, începeţi întreţinerea zilnică de 75-162 mg. Poate folosi ASA acoperit enteric pentru protecţia gastrointestinală. P-Blocker

Dacă nu este administrat în ED, evaluaţi pentru contraindicaţii, adică bradicardie şi hipotensiune arterială. Continuaţi evaluarea zilnică pentru a stabili eligibilitatea pentru P-blocker.

Dacă se administrează în ED, continuaţi doza zilnică şi optimizaţi conform indicaţiilor HR şi BP.

Inhibitor ECA

Începeţi administrarea de inhibitori ECA pe cale orală la pacienţii cu infarct anterior, congestie pulmonară sau FEVS <0,40 dacă lipsesc următoarele: hipotensiune arterială (TAS < 100 mm Hg sau <30 mm Hg sub valoarea iniţială) sau contraindicaţii cunoscute pentru această clasă de medicamente.

Blocant al receptorilor de angiotensină

Începeţi ARB pe cale orală la pacienţii care sunt intoleranţi la inhibitorii ECA şi care prezintă fie semne clinice sau radiologice de insuficienţă cardiacă sau FEVS < 0,40.

Medicamente pentru durere

Sulfat de morfină IV 2-4 mg cu creşteri de 2-8 mg IV la intervale de 5-15 minute, după cum este necesar pentru a controla durerea

Anxiolitice (pe baza unei evaluări medicale)

Balsam de scaun zilnic

Teste de laborator

Biomarkeri serici pentru afectarea cardiacă, CBC cu număr de trombocite, INR, aPTT, electroliţi, magneziu, BUN, creatinina, glucoză, lipide serice

necesită repaus prelungit la pat sau activitate minimă. Este adesea întreruptă mai devreme la pacienţii trataţi cu PCI, astfel încât tecile vasculare să poată fi îndepărtate. Profilaxia trombozei venoase profunde cu HBPM subcutanat (dozată corespunzător pentru un agent specific) sau cu HNF subcutanată (7500 U până la 12500 U de două ori pe zi) până când pacientul este complet ambulatoriu poate fi utilă, dar eficacitatea unei astfel de strategii nu

este bine stabilită în epoca contemporană a utilizării de rutină a aspirinei şi a mobilizării timpurii a aspirinei.

Măsurarea aPTT şi ajustarea dozei trebuie efectuate la 3 ore după începerea terapiei intravenoase cu HNF şi repetată la 6 ore după fiecare ajustare a dozei şi zilnic ulterior. Mai degrabă decât întreruperea bruscă a terapiei, reducerea treptată a perfuziilor cu HNF (de exemplu, la jumătate în decurs de 6 ore, apoi întreruperea tratamentului în următoarele 12 ore) poate scădea riscul de hipercoagulabilitate din rebound heparină. Numărul de trombocite trebuie monitorizat zilnic din cauza riscului de 3% de trombocitopenie indusă de heparină.

- Blocante

O meta-analiză a studiilor din epoca prefibrinolitică care au implicat peste 24.000 de pacienţi cărora li s-au administrat P-blocante în faza de convalescentă a arătat o reducere a evenimentelor ischemice acute şi o reducere cu 23% a mortalităţii pe termen lung.118 Riscul este o incidenţă de 3% a provocării insuficienţei cardiace congestive şi a incidenţei unui bloc cardiac congestiv sau şoc complet de 2%. P-blocantele sunt benefice în special la pacienţii cu ischemie persistentă sau recurentă, dovezi de extindere a infarctului sau tahiaritmii. Iniţierea terapiei poate fi întreprinsă după 24 până la 48 de ore de lipsă de contraindicaţii relative care includ bradicardie şi insuficienţă cardiacă congestivă.

Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Un inhibitor ECA trebuie administrat pe cale orală în timpul convalescenţei la pacienţii care tolerează această clasă de medicamente. Inhibitorii ECA nu trebuie utilizaţi dacă tensiunea arterială sistolică este <100 mm Hg sau <30 mm Hg sub valoarea iniţială; dacă este prezentă insuficienţă renală relevantă clinic; dacă există antecedente de stenoză bilaterală a arterelor renale; sau dacă există alergie cunoscută la inhibitorii ECA. Beneficiul proporţional al terapiei cu inhibitori ai ECA este cel mai mare în subgrupurile cu risc mai mare; acei pacienţi cu infarct miocardic anterior, insuficienţă cardiacă, fracţie de ejecţie a VS (FE) deprimată sau tahicardie. Aceşti pacienţi ar trebui să primească terapie pe termen lung.119-121 Beneficiul de supravieţuire pentru vârstnici şi pentru subgrupele cu risc scăzut este echivoc.120,121 Nu există date care să susţină terapia pentru mai mult de 4 până la 6 săptămâni la pacienţii fără disfuncţie VS. Tratamentul poate fi iniţiat cu captopril 6,25 până la 12,5 mg de trei ori pe zi şi dozată la 50 mg de trei ori pe zi. Dacă este tolerat, un inhibitor ACE o dată pe zi poate fi apoi înlocuit.

Un blocant al receptorilor de angiotensină trebuie administrat pacienţilor cu STEMI care sunt intoleranţi la inhibitorii ECA şi cu semne clinice sau radiologice de insuficienţă cardiacă sau FE = 40%.2 Valsartanul (doză ţintă 80 mg de două ori pe zi)122 şi candesartanul (doza ţintă 32 mg zilnic recomandată)123 au demonstrat eficacitatea pentru această eficacitate.

Blocarea aldosteronului pe termen lung trebuie prescrisă la pacienţii fără disfuncţie renală semnificativă (creatinina <2,5 mg/dl la bărbaţi şi <2,0 mg/dl la femei) sau hiperkaliemie (potasiu <5,0 mEq/l) care primesc deja doze terapeutice de inhibitor ECA, au FEVS şi au

insuficienţă cardiacă aleatorie sau diabet zaharat <402%. Studiul de evaluare Aldactone124 a tratat pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasa III-IV NYHA fie cu spironolactonă (25 până la 50 mg pe zi), fie cu placebo. Pe parcursul a 24 de luni de urmărire, tratamentul cu spironolactonă a fost asociat cu o reducere a riscului absolut de 11% şi o reducere relativă de 24% a mortalităţii de toate cauzele. Studiul de supravieţuire şi eficacitate cardiacă post-infarct miocardic acut Eplerenone (EPHESUS) a randomizat 6632 de pacienţi după infarct miocardic cu o fracţiune de ejecţie <40% şi insuficienţă cardiacă sau diabet pentru a primi eplerenonă (doză ţintă de 50 mg pe zi) sau placebo în combinaţie cu medicamentele cardiace, mortalitatea cardiacă şi mortalitatea cardiacă, reduceri semnificative ale mortalităţii cardiace şi ale mortalităţii cardiace. internari.

Controlul glicemic

Modularea metabolică cu perfuzii de glucoză-insulină-potasiu (GIK) a fost asociată cu reducerea mortalităţii în studiile timpurii. Aceste rezultate nu au fost reproduse în era reperfuziei cu terapia fibrinolitică126 sau PCI primară.127 Este posibil ca rezultatele să fi fost confundate de tratamentul după reperfuzie mai degrabă decât înainte de reperfuzie, tratament ulterior sau tratament la pacienţii cu risc scăzut. Un exces de risc a fost raportat pentru cei din clasa Killip II sau mai mare. Terapia cu GIK nu poate fi recomandată în prezent. Cu toate acestea, dovezi convingătoare pentru controlul strict al glicemiei la pacienţii în stare critică susţin importanţa terapiei intensive cu insulină pentru a obţine o glicemie normală (80 până la 110 mg/dL).128,129.

Magneziu

Similar cu povestea GIK, studiile timpurii au susţinut un beneficiu de mortalitate cu administrarea de magneziu, dar nu a fost observat niciun beneficiu în studiile contemporane.31,130 Magneziul poate fi administrat pentru completarea deficitelor de electroliţi documentate şi pentru aritmii ventriculare care pun viaţa în pericol, cum ar fi torsada vârfurilor.

Blocante ale canalelor de calciu

Este rezonabil să se administreze verapamil sau diltiazem la pacienţii la care P-blocantele sunt ineficiente sau contraindicate (de exemplu, boală bronhospastică) pentru ameliorarea ischemiei în curs sau controlul unui răspuns ventricular rapid cu fibrilaţie atrială sau flutter după STEMI în absenţa ICC, disfuncţie VS sau blocare AV, totuşi, nu există aceste agenţi cardiaci care să scadă321. evenimente. Nifedipina (eliberare imediată) este în general contraindicată în tratamentul STEMI din cauza activării simpatice reflexe, a tahicardiei şi a hipotensiunii asociate cu utilizarea sa.133

Tulburări hemodinamice

Evaluarea hemodinamică

Utilizarea unui cateter de arteră pulmonară pentru măsurarea hemodinamicii la pacienţii care dezvoltă ICC progresiv sau hipotensiune arterială poate permite diagnosticarea precoce a unei stări preşoc în care suportul farmacologic agresiv poate preveni apariţia şocului cardiogen.134 Înainte de efectuarea PCI pentru şoc cardiogen, cardiologul intervenţional trebuie să introducă un cateter de arteră pulmonară pentru a maximiza starea nediagnosticată hemodinamică a pacientului şi a complicaţiilor nediagnosticate hemodinamice. După terapia de reperfuzie, cateterul arterei pulmonare poate fi utilizat pentru a ghida agenţi diuretici, inotropi şi vasopresori la pacienţii instabili hemodinamic, în timp ce miocardul asomat se recuperează. Deşi nu există date din studiile clinice randomizate care să verifice dacă monitorizarea hemodinamică modifică sau nu rezultatul clinic în STEMI, ar fi de aşteptat ca revascularizarea miocardului ischemic să fie necesară pentru ca rezultatele să fie îmbunătăţite.

Complicaţiile cateterizării arterei pulmonare includ tahiaritmii ventriculare (în timpul manipulării), hemoragie pulmonară sau infarct şi bloc tranzitoriu de ramură dreptă, care poate duce la blocarea inimii la cei cu bloc preexistent de ramură stângă. Cateterul nu trebuie introdus dacă pacientul răspunde rapid la alte intervenţii sau dacă tratamentul este de aşteptat să fie inutil. Cateterul trebuie îndepărtat rapid atunci când nu mai este necesar pentru monitorizarea terapiei sau înainte de 4 până la 5 zile din cauza riscului de infecţie.

Hipotensiune

Hipotensiunea arterială (presiune sistolica <90 mm Hg sau 30 de puncte sub presiunea arterială medie anterioară) poate rezulta din hipovolemie, aritmii, insuficienţă VD sau VS, complicaţii mecanice ale IM sau complicaţii suprapuse, cum ar fi sepsisul sau embolia pulmonară. Hipovolemia este o apariţie frecventă şi se poate datora aportului inadecvat, diaforezei şi vărsăturilor, supradiurezei, utilizării excesive a vasodilatatoarelor sau vasodilataţiei periferice reflexe inadecvate. Hemoragia este din ce în ce mai mult

problemă comună asociată cu utilizarea procedurilor invazive, fibrinolitice, agenţi antiplachetari şi agenţi anticoagulanţi. Prin urmare, încărcarea rapidă a volumului este recomandată ca strategie terapeutică iniţială pentru toţi pacienţii fără dovezi clinice pentru supraîncărcare de volum (Fig. 11-13). Hipotensiunea arterială persistentă trebuie evaluată cu o ecocardiogramă pentru a defini anatomia cardiacă şi cu o măsurare a hemoglobinei. Corectarea sau controlul tulburărilor de ritm sau a anomaliilor de conducere inversează adesea hipotensiunea arterială. La pacienţii cu insuficienţă inotropă sunt necesari vasopresori şi agenţi inotropi. Dopamina este agentul de primă alegere, dar poate fi necesară norepinefrina pentru hipotensiune arterială marcată. Odată ce presiunea arterială este adusă la cel puţin 90 mm Hg, dobutamina intravenoasă poate fi administrată simultan în încercarea de a reduce viteza de perfuzie de dopamină. În plus, trebuie luată în considerare iniţierea contrapulsării pompei cu balon intra-aortic (IABP).

Stare de ieşire scăzută

O stare preşoc de hipoperfuzie cu tensiune arterială normală se poate dezvolta înainte de colapsul circulator şi se manifestă prin extremităţi reci, cianoză, oligurie sau scăderea mentalităţii.134 Mortalitatea spitalicească este mare, astfel încât aceşti pacienţi trebuie diagnosticaţi şi trataţi agresiv ca şi cum ar avea şoc cardiogen (vezi Fig. 11-13). Infuzia de dobutamina este intervenţia farmacologică iniţială. Terapia IABP poate fi necesară pentru a îmbunătăţi presiunea de perfuzie a arterei coronare dacă este prezentă hipotensiunea arterială. Dacă tensiunea arterială o permite, ar trebui adăugaţi agenţi de reducere a postsarcinii pentru a reduce munca cardiacă şi congestia pulmonară. Revascularizarea arterei coronare a miocardului ischemic fie cu PCI, fie CABG s-a dovedit că scade mortalitatea la pacienţii cu şoc cardiogen şi este recomandată cu tărie pentru candidaţii potriviţi.

Congestie pulmonară

Presiunile de umplere ale VS pot creşte rapid după ocluzia coronariană acută. Aceasta duce la redistribuirea rapidă a lichidului din spaţiul intravascular în interstiţiul pulmonar şi alveole. Etiologia edemului pulmonar (sistolic, diastolic sau o complicaţie mecanică [insuficienţă mitrală sau ruptură de sept ventricular]) trebuie evaluată rapid cu o ecocardiogramă bidimensională cu flux Doppler color. Congestia pulmonară creşte riscurile de deces şi edem pulmonar şi este asociată cu o rată a mortalităţii la 30 de zile de 20% până la 40% chiar şi în era fibrinolitică.136,137.

Suplimentarea cu oxigen trebuie administrată pentru a menţine saturaţia arterială >90%. Managementul include utilizarea agenţilor care reduc în mod acut preîncărcarea: nitraţi, sulfat de morfină şi diuretice (vezi Fig. 11-13) şi evitarea administrării acute a agenţilor inotropi negativi (de exemplu, [l-blocante şi antagonişti ai canalelor de calciu). Trebuie administrat un bolus de nitroglicerină de 10 până la 20 mcg, urmat de perfuzie de 10 mcg/min, crescută cu 5 până la 10 mcg/min la fiecare 5 până la 10 minute până la ameliorarea dispneei, presiunea arterială medie este scăzută cu 10% la pacienţii normotensivi, la pacienţii hipertensivi sau cu o creştere mai mare de 30% a ritmului cardiac la pacienţii hipertensivi sau hipertensivi. 10 bătăi pe minut. Diureticele de ansă (furosemid, torsemid sau bumetanid) trebuie iniţiate în doze mici până la intermediare la pacienţii cu hipervolemie asociată.

Inhibitorii ECA orali, de preferinţă un agent cu acţiune scurtă, cum ar fi captopril, începând cu 1 până la 6,25 mg, trebuie instituiţi precoce la pacienţii normotensivi sau hipertensivi. Doza poate fi dublată cu fiecare doză ulterioară, după cum este tolerat, până la 25 până la 50 mg la fiecare 8 ore, apoi schimbată cu un agent cu acţiune prelungită. Pentru pacienţii care s-au prezentat cu ICC care complică IM, administrarea de ramipril între zilele 3 şi 10 reduce semnificativ mortalitatea la 30 de zile.138 Inhibitorii ECA sunt singurul medicament adjuvant (dincolo de AAS şi terapia de reperfuzie) care s-a dovedit a reduce mortalitatea la 30 de zile atunci când CHF complică STEMI, deci inhibitorii ECA sunt preferaţi dacă inhibitorii tensiunii arteriale limitează utilizarea vasodilatorilor. Nitroprusiatul de sodiu intravenos reduce substanţial postîncărcarea, precum şi preîncărcarea; cu toate acestea, utilizarea sa a fost asociată cu furtul coronarian. Digitalicul nu are niciun rol în gestionarea

edemului pulmonar care complică STEMI, cu excepţia cazului în care este prezentă fibrilaţia atrială rapidă.

Eplerenona, un antagonist al aldosteronului, a prevenit decesul şi spitalizarea recurentă la pacienţii la 3 până la 14 zile post-IM cu insuficienţă cardiacă congestivă şi FEVS <0,40,125 Spironolactona a îmbunătăţit supravieţuirea la o populaţie de pacienţi cu ICC cronică, care include pe cei cu MI124 la distanţă şi este generică. Spre deosebire de recomandarea de a evita blocarea Ş în timpul edemului pulmonar, [l-blocantele sunt recomandate cu tărie înainte de externarea din spital pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiace.139 Doza iniţială şi titrarea trebuie să se bazeze pe starea clinică a insuficienţei cardiace şi FEVS.

Poate fi necesară ventilaţia mecanică. Poate fi rezonabil să se introducă un IABP atunci când congestia pulmonară este refractară. Analizele din GUSTO IIb140 şi registrul NRMI80 au arătat un beneficiu marcat al PCI în comparaţie cu terapia fibrinolitică pentru pacienţii cu ICC. Angiografia coronariană şi revascularizarea, pe baza anatomiei, trebuie efectuate atunci când ICC tardivă complică evoluţia spitalicească.

Şocul cardiogen

Mai puţin de 1% dintre pacienţii cu STEMI se prezintă la spital în şoc cardiogen şi aproximativ 7% dezvoltă şoc după internarea în spital. O definiţie utilă a şocului cardiogen este dovada clinică a hipoperfuziei sistemice cu TA sistolică <90 mm Hg timp de cel puţin 30 de minute (sau necesitatea unor măsuri de susţinere pentru menţinerea TA sistolică >90 mm Hg), indicele cardiac <2,2 litri pe minut pe metru pătrat şi PCWP de cel puţin 15 mm Hg.

Şocul cardiogen este cauzat de o disfuncţie extinsă a VS la 75% dintre pacienţi. Alte cauze includ insuficienţa mitrală acută severă, ruptura septului ventricular, ruptura subacută a peretelui liber cu tamponada şi infarctul VD. Disecţia aortică şi şocul hemoragic pot imita şocul cardiogen şi trebuie excluse în diagnosticul diferenţial. Pentru a defini etiologia şocului trebuie utilizată ecocardiografia cu flux Doppler color.

Pacienţii cu şoc cardiogen secundar ischemiei şi infarctului miocardic trebuie resuscitaţi cât mai repede posibil. Restabilirea ritmului sinusal, ventilaţia adecvată, corectarea anomaliilor acido-bazice şi terapia inotropă şi vasopresoare pentru susţinerea perfuziei tisulare sunt intervenţii importante. Aceştia trebuie trataţi cu terapie de reperfuzie, cu excepţia cazului în care îngrijirea ulterioară este considerată inutilă (Fig. 11-14). Cu toate acestea, ratele de reperfuzie cu terapia fibrinolitică sunt reduse în şocul cardiogen din cauza debitului cardiac scăzut şi nu este clar că ratele de supravieţuire sunt îmbunătăţite. În schimb, peste 20 de studii observaţionale au sugerat că reperfuzia cu PCI sau CABG îmbunătăţeşte ratele de supravieţuire.137

Au fost efectuate două studii randomizate. Studiul SHOCK69135 a randomizat 302 de pacienţi fie la revascularizare de urgenţă, fie la stabilizare medicală iniţială. Rata mortalităţii la 30 de zile pentru pacienţii cu revascularizare de urgenţă a fost de 46,7% faţă de 56,0% pentru pacienţii cu stabilizare medicală iniţială (P = 0,11). Cu toate acestea, rata mortalităţii a fost semnificativ mai mică

Figura 11-14 Recomandări pentru terapia inițială de reperfuzie atunci când șocul cardiogen complică STEMI. Revascularizarea mecanică precoce cu PCI/CABG este o recomandare de clasa I pentru candidații <75 de ani cu supradenivelare de ST sau LBBB care dezvoltă șoc <36 de ore din STEMI și la care revascularizarea poate fi efectuată în decurs de 18 ore de șoc și o recomandare de clasa IIa pentru pacienții > 75 de ani cu aceleași criterii. Optzeci și cinci la sută din cazurile de șoc sunt diagnosticate după terapia inițială pentru STEMI, dar majoritatea pacienților dezvoltă șoc în decurs de 24 de ore. Un IABP este recomandat atunci când șocul nu este inversat rapid cu terapia farmacologică, ca măsură de stabilizare pentru pacienții care sunt candidați pentru îngrijire invazivă ulterioară. Liniile întrerupte indică faptul că procedura trebuie efectuată numai la pacienții cu indicații specifice. CABG, chirurgie de bypass a arterei coronare; CAD, boala coronariană; IABP, pompa cu balon intra-aortic; IRA, artera legată de infarct; LBBB, bloc de ramură stângă; PCI, intervenție coronariană percutanată; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare. (Adaptat după Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarct: Expanding the paradigm. Circulation 2003;107: 2998-3002, cu permisiunea.)

în grupul de revascularizare de urgență la 6 luni (50,3% față de 63,1%, P < 0,03) și 12 luni (53,3% față de 66,4, P < 0,03). În mod similar, studiul (S)MASH ([Swiss] Multicenter Trial of Angioplasty for Shock) a repartizat aleatoriu 55 de pacienți cu șoc refractar fie la PCI, fie la îngrijire convențională.141 Ca și în cazul SOCK, rata mortalității în grupul PCI a fost cu 9 puncte procentuale absolute mai mică la 30 de zile (69% față de 78%), deoarece grupul de terapie convențional nu a atins dimensiunea semnificativă, dar nu a atins dimensiunea eșantionului convențional. Rezultatele studiului și registrului SHOCK și ale studiului SMASH au dovedit că candidații adecvați cu șoc cardiogen care complică IM acut trebuie îndrumați pentru angiografie coronariană și revascularizare de urgență, dacă nu există contraindicații. Acestea includ boli care scurtează viața, anatomia coronariană definită anterior nepotrivită pentru revascularizare, leziuni anoxice ale creierului și pacienții pentru care terapia ulterioară pare a fi inutilă.

Boala triplu-vaselor (60%) și boala principală stângă (20%) sunt adesea prezente atunci când șocul complică STEMI. Dintre grupurile de revascularizare de urgență din studiul SHOCK, 60% au primit PCI și 40% au avut CABG. Rata mortalității la 30 de zile a fost de 45%, respectiv 42%, în ciuda bolii coronariene mai severe și a frecvenței de două ori a diabetului la pacienții tratați cu CABG. Acest lucru a fost în contrast cu rata de mortalitate în spital de 69% raportată pentru cei cu CAD cu trei vase care au suferit PCI. Deși CABG va fi o opțiune pentru unii pacienți, majoritatea vor fi tratați cu PCI a arterei de infarct. Pacienții

supravieţuitori cu boală multivasală pot fi ulterior luaţi în considerare pentru ICP sau CABG suplimentare pentru a obţine o revascularizare mai completă.

Singurul subgrup de pacienţi care nu a beneficiat de tratament în studiul SHOCK a fost cei 56 de pacienţi care aveau 75 de ani sau mai mult. Cu toate acestea, analiza celor 44 de pacienţi vârstnici din registrul SHOCK Trial142 selectaţi pentru revascularizare precoce a arătat o rată a mortalităţii semnificativ mai scăzută decât cea a celor 233 de pacienţi care nu au suferit revascularizare (48% faţă de 81%; P = 0,0002). Alte rapoarte143,144 susţin, de asemenea, utilizarea PCI primară la pacienţii vârstnici selecţionaţi cu atenţie cu şoc cardiogen care complică IM, aşa că vârsta nu ar trebui să fie un criteriu de excludere pentru selectarea pacienţilor pentru cateterismul cardiac.

Terapia fibrinolitică trebuie administrată celor care nu sunt candidaţi pentru revascularizare precoce şi care nu au contraindicaţii pentru terapia litică. Pacienţii care se prezintă la spitale fără capacitatea de revascularizare trebuie transferaţi la un spital cu capacitate de revascularizare. Plasarea IABP înainte de transport poate ajuta la stabilizarea pacientului. Dacă pacientul se prezintă în şoc în decurs de 3 până la 6 ore de la debutul IM şi sunt anticipate întârzieri în transport şi intervenţie, pot fi iniţiate atât terapia fibrinolitică, cât şi contrapulsarea IABP.145.

Infarct ventricular drept

Ischemia VD poate fi demonstrată la până la jumătate dintre pacienţii cu STEMI inferior, deşi doar 10% până la 15% prezintă anomalii hemodinamice clasice ale infarctului VD semnificativ clinic.83,146 Aceşti pacienţi reprezintă un subgrup de pacienţi cu risc ridicat, cu o rată a mortalităţii de 25% până la 30%147. rata de mortalitate similară pacienţilor cu şoc VS (53% faţă de 61%).148

Artera coronară dreaptă furnizează de obicei cea mai mare parte a miocardului VD. Ocluzia acestei artere proximală de ramurile VD va duce la ischemie VD. Majoritatea supravieţuitorilor demonstrează o revenire a funcţiei normale a VD pe o perioadă de la săptămâni până la luni, ceea ce sugerează că a avut loc asomarea VD, mai degrabă decât necroza ireversibilă. Motivele fiziopatologice ale acestui fenomen includ cererea mai scăzută de oxigen din cauza masei miocardice mai mici decât în VS149, perfuzia coronariană atât în timpul diastolei, cât şi în timpul sistolei,150 şi aportul de oxigen mai favorabil decât în VS din cauza aportului colateral mai extins.151.

Amploarea disfuncţiei VD, efectul de restricţie al pericardului înconjurător şi dependenţa interventriculară legată de septul interventricular comun determină efectul hemodinamic al ischemiei VD. VD ischemic se dilată, crescând presiunea intrapericardică din cauza forţelor de reţinere ale pericardului. În consecinţă, există o reducere a presiunii şi debitului sistolic al VD, scăderea preîncărcării ventriculului, o reducere a dimensiunii diastolice şi a volumului vascular al ventriculului şi o deplasare a septului interventricular către VS.152 Gradientul de presiune între atriul drept şi cel stâng devine o forţă motrice importantă pentru perfuzia pulmonară. Factorii care reduc preîncărcarea (scăderea volumului,

diuretice, morfină, nitraţi) sau diminuează contracţia atrială dreaptă crescută (infarct atrial, pierderea sincroniei AV, fibrilaţie atrială) sau factorii care măresc postîncărcarea VD (disfuncţie VS) pot avea efecte hemodinamice adverse profunde.153,154. RV, este important în generarea forţei sistolice, care îmbunătăţeşte perfuzia pulmonară.155 Infarctul septal concomitent poate duce la pierderea acestui mecanism compensator.

Toţi pacienţii cu STEMI inferior trebuie evaluaţi pentru o posibilă ischemie/infarct VD. Triada clinică de hipotensiune arterială, câmpuri pulmonare clare şi presiune venoasă jugulară crescută în cadrul IMI este specifică, dar are o sensibilitate <25%.156 Venele gâtului întinse în monoterapie sau prezenţa semnului Kussmaul (distenţia venei jugulare la inspiraţie) sunt atât sensibile, cât şi specifice,157 dacă pacientul nu are deficienţă de volum. Toţi pacienţii cu STEMI inferior trebuie examinaţi pentru RVMI cu înregistrări ECG pe partea dreaptă în momentul internării (Fig. 11-15). Demonstrarea supradenivelării de 1 mm a segmentului ST în derivaţia V1 şi în derivaţia precordială dreaptă V4R este cea mai predictivă descoperire electrocardiografică la pacienţii cu ischemie ventriculară158, dar se poate rezolva în 10 ore de la debutul simptomelor.159 Ecocardiografia poate evidenţia dilatarea şi asinergie ale VD sau mişcarea interventriculară şi interatrială anormală. Şuntarea de la dreapta la stânga printr-un foramen oval permeabil trebuie suspectată atunci când hipoxia persistentă nu răspunde la oxigen suplimentar şi poate fi documentată cu examenul Doppler în flux color.160 Cateterizarea arterei pulmonare poate fi utilă în diagnosticarea ischemiei/infarctului VD. O presiune atrială dreaptă de 10 mm Hg sau mai mare şi >80% din presiunea în pană pulmonară este o constatare relativ sensibilă şi specifică.

Terapia de reperfuzie cu succes poate preveni sau inversa complicaţiile hemodinamice ale RVMI. PCI este deosebit de utilă la pacienţii cu hipotensiune sau şoc, deoarece disfuncţia ischemică VD se rezolvă rapid cu reperfuzie cu succes. Tratamentul medical al pacienţilor cu disfuncţie ischemică VD este diferit şi adesea diametral opus managementului disfuncţiei VD. Primul obiectiv este menţinerea preîncărcării RV. Nitraţii, morfina şi diureticele sunt utilizate în mod obişnuit în LVMI, dar ar trebui evitate în RVMI, deoarece pot reduce preîncărcarea VD, debitul cardiac şi tensiunea arterială. Încărcarea volumului cu soluţie salină normală poate îmbunătăţi debitul cardiac şi tensiunea arterială, dar nu ar trebui să fie excesivă deoarece dilataţia VD deplasează septul interventricular în VS, scăzând debitul VS.161 Al doilea obiectiv este de a oferi suport inotrop pentru ventriculul drept ischemic cu clorhidrat de dobutamina. Al treilea obiectiv este menţinerea sincroniei AV. Blocul AV de grad înalt poate apărea la până la jumătate dintre aceşti pacienţi.162 Stimularea secvenţială atrioventriculară poate restabili tensiunea arterială normală atunci când stimularea ventriculară singură nu a avut succes.163 Fibrilaţia atrială poate apărea la până la o treime dintre pacienţi şi trebuie tratată cu cardioversie dacă este prezent compromisul hemodinamic. Al patrulea obiectiv este de a scădea postîncărcarea VD în cazul insuficienţei VS. Acest lucru poate fi realizat cu agenţi de reducere a postîncărcării sau cu contrapulsarea balonului intra-aortic.

Complicaţii mecanice

Regurgitarea mitrală

Pacienţii cu insuficienţă mitrală uşoară după STEMI au un prognostic mai prost decât pacienţii fără insuficienţă mitrală.164 Insuficienţa mitrală severă se poate datora fie infarctului muscular papilar posterior, ischemiei, fie dilataţiei marcate ale VS secundar infarctului extins şi remodelării (Tabelul 11-7). Managementul iniţial ar trebui să includă reducerea postsarcină şi posibila IABP. Dacă insuficienţa mitrală nu se ameliorează în câteva zile sau dacă este necesară o intervenţie chirurgicală din cauza anatomiei coronariene critice sau a ischemiei în curs, trebuie efectuată o ecocardiogramă transesofagiană pentru a determina dacă este indicată înlocuirea valvei sau anuloplastia. Chirurgia valvei mitrale, de obicei anuloplastia, trebuie efectuată în acelaşi timp cu CABG pentru pacienţii cu insuficienţă mitrală ischemică moderată.165

Prezenţa edemului pulmonar sau şocului cardiogen sugerează posibilitatea rupturii acute a muşchiului papilar. Dacă ruptura acută a muşchiului papilar este confirmată prin ecocardiografie, trebuie urmată intervenţia chirurgicală de urgenţă, deoarece întârzierea creşte riscul de leziuni miocardice ulterioare, leziuni ale altor organe şi deces.166 Aceşti pacienţi trebuie stabilizaţi cu reducerea postsarcină, suport inotrop şi IABP şi trebuie supuşi angiografiei coronariene înainte de operaţie. În Registrul de studii SHOCK167, 8% dintre pacienţii cu şoc au prezentat RM severă şi au avut o rată globală a mortalităţii spitaliceşti de 55%. Mortalitatea cu tratament medical a fost de 71%, comparativ cu 40% tratată cu intervenţie chirurgicală.

Ruptura septului ventricular

Diagnosticul de ruptură a septului ventricular poate fi confirmat prin ecocardiografie Doppler în flux color sau printr-o creştere a saturaţiei de oxigen din atriul drept la artera pulmonară (vezi Tabelul 11-7). Similar cu regurgitarea mitrală acută severă, managementul include terapia inotropă şi vasodilatatoare, contrapulsarea cu balon intra-aortic şi repararea chirurgicală imediată. Operaţia obişnuită implică excizia întregului ţesut necrotic, repararea plasturelui a rupturii septului şi CABG. În studiul GUSTO-1,168 ratele mortalităţii pentru pacienţii trataţi chirurgical sau trataţi medical cu ruptură a septului ventricular au fost de 47%, respectiv 94%. La pacienţii cu şoc cardiogen înscrişi în registrul SHOCK, ratele de mortalitate pentru pacienţii trataţi chirurgical sau trataţi medical au fost de 81%, respectiv 96%. Prin urmare, dacă este posibil, pacienţii stabili hemodinamic ar trebui să fie supuşi unei intervenţii chirurgicale de urgenţă înainte de debutul şocului.

Ruptura peretelui liber ventricular stâng

Ruptura cardiacă apare la 1% până la 6% dintre pacienţi şi reprezintă 15% din mortalitatea în spital (vezi Tabelul 11-7).170 Reperfuzia precoce şi prezenţa circulaţiei colaterale scad riscul de ruptură a peretelui liber. Factorii de risc includ vârsta înaintată, sexul feminin, primul infarct, infarctul mare şi administrarea terapiei fibrinolitice la mai mult de 14 ore de la debutul simptomelor.170,171 Mulţi pacienţi mor rapid cu disociere electromecanică ireversibilă, dar alţii dezvoltă hipotensiune arterială şi tamponada pericardică. Diagnosticul

de tamponare sau pseudoanevrism se poate face rapid prin ecocardiografie. Se recomandă administrarea rapidă de volum şi transferul în sala de operaţie fără cateterism cardiac pentru intervenţii chirurgicale de urgenţă. Rata mortalităţii chirurgicale este de aproximativ 60%.172.173

Anevrism ventricular stâng

Formarea anevrismului ventricular apare de obicei în asociere cu ocluzia arterei descendente anterioare stângi şi o zonă largă de infarct. Complicaţiile clinice includ angina pectorală, ICC, tromboembolism şi aritmii ventriculare. Terapia de reperfuzie cu succes scade riscul de formare a anevrismului. Chirurgia este rareori necesară pentru controlul insuficienţei cardiace sau al aritmiilor ventriculare insolubile care nu răspund la terapia convenţională. Tehnicile chirurgicale includ plicatura, excizia cu reparare liniară şi reconstrucţia ventriculară folosind plasturi endoventriculari pentru a menţine o funcţie fiziologică mai bună.174 Mărimea şi funcţia ventriculului stâng determină prognosticul. Mortalitatea chirurgicală este de 3% până la 7%.

Dispozitive de suport mecanic

Contrapulsatia IABP imbunatateste fluxul sanguin coronarian diastolic si reduce munca miocardica prin reducerea postsarcina. Trebuie utilizat la pacienţii cu hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolica <90 mm Hg sau 30 de puncte sub presiunea arterială medie anterioară) care nu răspund la alte intervenţii, sindrom de debit scăzut sau şoc cardiogen. De asemenea, este util pentru pacienţii cu disconfort toracic recurent de tip ischemic şi semne de instabilitate hemodinamică, funcţie slabă a VS sau o zonă mare de miocard cu risc pentru a-i stabiliza pentru cateterismul cardiac şi posibila revascularizare. Contrapulsarea cu balon intra-aortic poate fi, de asemenea, o intervenţie rezonabilă în gestionarea tahicardiei ventriculare polimorfe refractare sau a insuficienţei cardiace congestive refractare. Alte dispozitive de sprijin care sunt rareori utilizate din cauza comorbidităţilor la aceşti pacienţi sunt dispozitivele de asistenţă ventriculară stângă şi oxigenarea membranei extracorporale. Supravieţuitorii pot deveni candidaţi electiv la transplant cardiac.

Aritmii

Bradiaritmii

Bradiaritmiile se pot datora suprastimulării receptorilor aferenti vagali şi stimulării colinergice care rezultă sau leziunii ischemice a ţesutului conducător. Bradicardia sinusală este frecventă, mai ales în primele ore de STEMI inferior, cu reperfuzie a arterei coronare drepte (reflex Bezold-Jarisch), sau după utilizarea medicamentelor J-blocante sau antagoniste de calciu (vezi capitolul 5). Întârzierea conducerii intraventriculare a fost raportată la 10% până la 20% dintre pacienţi şi blocul cardiac se poate dezvolta la 6% până la 14% dintre pacienţi (Tabelul 11-8). Ambele sunt asociate cu un risc crescut de mortalitate deoarece sunt în general legate de o zonă mai mare de ischemie/infarct.22

Blocul AV Mobitz I simptomatic, bradicardia sinusală simptomatică, pauzele sinusale > 3 secunde şi bradicardia sinusală cu o frecvenţă cardiacă <40 bătăi pe minut asociate cu hipotensiune arterială sau semne de compromis hemodinamic sistemic trebuie tratate cu un bolus intravenos de atropină 0,6 până la 1,0 mg. Izoproterenolul şi aminofilina nu sunt recomandate deoarece sunt aritmogene şi cresc necesarul miocardic de oxigen. Glucagonul a fost utilizat pentru a trata bradicardia cauzată de doze toxice de blocante J şi blocante ale canalelor de calciu.175 Dacă bradicardia este persistentă şi au fost utilizate doze maxime (2 mg) de atropină, trebuie instituită stimularea temporară transcutanată sau transvenoasă. Când există bloc AV infranodal, atropina poate creşte frecvenţa sinusală fără a afecta conducerea infranodală, astfel încât raportul efectiv de conducere poate scădea, iar rata ventriculară poate scădea. Prin urmare, stimularea temporară ar trebui utilizată în locul terapiei farmacologice.

Asistola ventriculară poate fi cauzată fie de eşecul nodului sinusal de a genera un impuls cardiac, fie de dezvoltarea unui bloc cardiac complet, cu insuficienţă concomitentă a mecanismelor de evadare atriale, joncţionale sau ventriculare subiacente obişnuite. Tratamentul evenimentului acut necesită instituirea promptă a compresiilor toracice, atropină, vasopresină (40 UI), epinefrină şi stimulare transcutanată. Este important să abordăm cauza de bază şi să întrerupeţi medicamentele care suprimă activitatea electrică.

Decizia de a implanta un stimulator permanent pentru disfuncţia nodului sinusal sau blocul AV de gradul II Mobitz I trebuie amânată cu câteva zile deoarece anomalia de conducere se rezolvă de obicei şi nu afectează prognosticul pe termen lung.176 Stimularea ventriculară permanentă este indicată pentru blocul AV persistent de gradul doi sau gradul III sau blocul AV tranzitoriu de gradul doi sau trei, asociat cu blocul AV bilateral de gradul doi sau trei. Pacienţii care au fibrilaţie atrială permanentă sau flutter ar trebui să primească un sistem de stimulare ventriculară. Pacienţii care sunt în ritm sinusal trebuie să primească un stimulator cardiac cu două camere permanent. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă pot fi candidaţi pentru terapia de resincronizare cu

Tabelul 11-8 Caracteristici ale tulburărilor de conducere atrioventriculară în infarctul miocardic acut

stimularea biventriculară. Pacienţii care prezintă disfuncţie ventriculară stângă severă şi o indicaţie pentru stimularea permanentă ar trebui evaluaţi pentru indicaţii de defibrilator-cardiovertitor implantabil (ICD).

Aritmie supraventriculară

Fibrilaţia atrială poate apărea la până la 20% dintre pacienţii din subgrupele cu risc ridicat. Factorii precipitanţi ai fibrilaţiei atriale şi flutterului atrial includ stimularea simpatică excesivă, întinderea atrială din cauza disfuncţiei VS sau VD, infarctul atrial din cauza leziunilor circumflexe sau coronariene drepte, pericardita, hipokaliemia, boala pulmonară cronică subiacentă şi hipoxie. Fibrilaţia atrială prezice un rezultat mai rău în spital şi pe termen lung.177,178 Embolizarea sistemică este mai frecventă la pacienţii cu fibrilaţie atrială paroxistică (1,7%) comparativ cu cei fără (0,6%), jumătate din evenimentele embolice survin în prima zi de spitalizare şi mai mult de 90% la pacienţii cu fibrilaţie atrială atrială în patru zile. trebuie luate în considerare pentru cardioversie, controlul frecvenţei şi terapia anticoagulante.

Cardioversia sincronizată trebuie efectuată dacă pacientul are durere ischemică persistentă sau este instabil din cauza tahicardiei, hipotensiunii sau insuficienţei cardiace. Anestezia generală scurtă sau sedarea conştientă ar trebui să precedă un şoc monofazic iniţial de 200 J pentru fibrilaţia atrială şi 50 J pentru flutterul atrial. Socurile succesive, dacă sunt necesare, ar trebui să crească în trepte de 100 J. Intervalul dintre două şocuri consecutive nu trebuie să fie <1 minut pentru a evita afectarea miocardică.180

Controlul frecvenţei poate fi realizat prin terapie intravenoasă cu blocant Ş, diltiazem intravenos (20 mg [0,25 mg/kg]) timp de două minute, urmat de o perfuzie de 10 mg/oră sau verapamil intravenos (2,5 până la 10 mg timp de 2 minute; se poate repeta după 15 până la 30 de minute). Dacă aceşti agenţi sunt contraindicaţi din cauza ICC sau a bolii pulmonare severe, amiodarona este eficientă şi bine tolerată. Dacă este necesară anticoagularea, se pot utiliza fie HNF, fie HBPM.

Tahicardia supraventriculară paroxistică reintrată, din cauza ratei sale rapide, trebuie tratată succesiv cu următoarele: masaj sinusului carotidian, adenozină intravenoasă (6 mg x 1 timp de 1 până la 2 secunde; în caz de lipsă de răspuns, 12 mg peste 1 până la 2 secunde), blocaj Ş-adrenergic intravenos, intravenos, dixiniazem şi intravenos. Atât tahicardia paroxistică supraventriculară, cât şi flutterul atrial pot fi terminate cu stimularea atrială.

Aritmii ventriculare

Mecanismele pentru tahiaritmiile ventriculare includ pierderea potenţialului de repaus transmembranar, mecanismele de reintrare datorate dispersării refractarităţii în zonele de frontieră dintre ţesuturile infarctate şi neischemice şi dezvoltarea focarelor de automatitate sporită. Aritmiile de reperfuzie par să implice eliminarea metaboliţilor toxici şi a diferiţilor ioni, cum ar fi lactat şi potasiu. Factorii importanţi care contribuie includ tonusul adrenergic crescut, hipopotasemia, hipomagnezemia, hipercalcemia intracelulară, acidoza, producţia de acizi graşi liberi din lipoliză şi producţia de radicali liberi din reperfuzia miocardului ischemic.

Tratamentul bătăilor premature ventriculare izolate, al cuplelor, al tahicardiei ventriculare nesusţinute (TV) şi al ritmului idioventricular accelerat nu este indicat. Electroliţii şi pH-ul trebuie normalizaţi. Majoritatea episoadelor de TV şi FV după STEMI apar în primele 48 de

ore.181 TV susţinută sau FV care apare la mai mult de 48 de ore după STEMI poate indica un substrat aritmic care merită o evaluare suplimentară prin teste electrofiziologice.

În general, cardioversia imediată nu este necesară pentru frecvenţe TV susţinute <150 bătăi pe minut, cu excepţia cazului în care este prezent compromisul hemodinamic. TV monomorfă susţinută care nu este asociată cu angină, edem pulmonar sau hipotensiune arterială (tensiune arterială <90 mm Hg) trebuie tratată cu amiodaronă 150 mg perfuzată timp de 10 minute (doză alternativă 5 mg/kg) şi repetă 150 mg la fiecare 10 până la 15 minute, după cum este necesar. O perfuzie alternativă este de 360 mg timp de 6 ore (1 mg/min), apoi 540 mg în următoarele 18 ore (0,5 mg/min). Doza totală cumulată, inclusiv dozele suplimentare administrate în timpul stopului cardiac, nu trebuie să depăşească 2,2 g în 24 de ore. Un bolus de procainamidă şi o perfuzie este o altă opţiune. Se poate realiza şi cardioversia electrică sincronizată pornind de la energii monofazice de 50 J. TV susţinută (mai mult de 30 de secunde sau care provoacă colaps hemodinamic) trebuie tratată imediat cu un şoc electric sincronizat de 100 J. Pot fi utilizate energii în creştere dacă şocul iniţial nu are succes.

TV polimorfă susţinută ar trebui luată în considerare într-un mod similar cu FV şi gestionată cu un şoc electric nesincronizat începând de la 200 J. Ischemia necontrolată şi tonusul simpatic crescut sunt cel mai bine tratate prin blocaj Ş intravenos, IABP sau revascularizare de urgenţă. Poate fi nevoie de magneziu intravenos pentru a creşte magneziul seric la >2,0 mg/dL, iar potasiul seric ar trebui să fie >4,0 mEq/dL. Dacă pacientul are o frecvenţă cardiacă <60 bătăi pe minut sau un interval QTc lung, se poate institui stimularea temporară la o frecvenţă mai mare.

FV primară este mai răspândită la pacienţii cu vârsta > 75 de ani182 şi incidenţa este cea mai mare (3% până la 5%) în primele 4 ore de STEMI.181 Intervenţiile terapeutice precoce actuale par să fi scăzut incidenţa FV primară183 şi rata letalităţii pare să fie în scădere.184 FV primară nu creşte prognosticul actual de mortalitate spitalicească18, dar prognosticul actual de supravieţuire58. datele nu susţin terapia antiaritmică profilactică.186,187 Cu toate acestea, blocarea Ş intravenoasă şi normalizarea nivelurilor de potasiu şi magneziu pot scădea riscul de FV primară.188 Fibrilaţia ventriculară sau TV fără puls trebuie tratate cu un şoc electric nesincronizat cu o energie iniţială de progres monofazic, J2030 şi şoc J2030. 360 J, dacă este necesar. Pentru pacienţii cu FV care nu se transformă uşor prin defibrilare, vasopresina 40 U împingere intravenoasă poate fi înlocuită cu epinefrina 1 mg.189 FV sau TV fără puls care este refractară la şoc electric poate fi tratată cu amiodarona (300 mg sau 5 mg/kg, bolus IV) urmată de un şoc electric nesincronizat repetat.

Un ICD este indicat pentru pacienţii cu FV sau TV susţinută la mai mult de 48 de ore după STEMI (Fig. 11-16).190-192 Implantarea profilactică de ICD este indicată şi pentru pacienţii cu o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng redusă la cel puţin 1 lună după STEMI.193-195,195a.

Dureri toracice recurente

Ischemie/Infarct recurent

Durerea toracică similară cu disconfortul toracic iniţial de tip ischemic poate apărea în repaus sau cu activitate limitată în timpul spitalizării. Acest lucru poate fi sau nu asociat cu reelevarea CK-MB, deprimarea sau ridicarea segmentului ST sau pseudonormalizarea undelor T inversate. Reinfarctul apare la 4% până la 5% dintre pacienţi după terapia fibrinolitică şi aspirina. Diagnosticul trebuie să se bazeze pe reapariţia disconfortului toracic sever de tip ischemic care durează cel puţin 30 de minute, supradenivelarea recurentă a segmentului ST şi reelevarea CK-MB la mai mult decât limita superioară a normalului sau crescută cu cel puţin 50% faţă de valoarea anterioară. Complicaţiile includ ICC severă, şoc cardiogen, aritmii, stop cardiac şi deces.86,196 IM recurent după fibrinoliză creşte riscul de mortalitate cu până la 2 ani, dar majoritatea deceselor apar în spital, cu un risc suplimentar mic de deces între momentul spitalizării indice şi 2 ani.197.

Terapia cu nitraţi şi Ş-blocante ar trebui optimizată şi trebuie realizată anticoagularea terapeutică. Cauzele secundare ale ischemiei recurente (insuficienţă cardiacă slab controlată, anemie şi aritmii) trebuie corectate. Arteriografia coronariană poate clarifica cauza disconfortului toracic şi poate facilita PCI sau CABG dacă este indicat. Readministrarea terapiei fibrinolitice poate fi rezonabilă pentru pacienţii care

nu sunt considerate candidaţi pentru revascularizare sau pentru care angiografia coronariană şi PCI nu pot fi implementate rapid.

Pericardită

Pericardita poate complica STEMI transmural şi se asociază cu infarcte mai mari, o FE mai mică şi o incidenţă mai mare a CHF.198,199 Pericardita poate apărea până la câteva săptămâni după STEMI şi poate fi confundată cu ischemia recurentă. Cu toate acestea, durerea pericardică este de obicei pleuritică şi/sau poziţională şi iradiază către umărul stâng, scapula sau mușchiul trapez. Detectarea unei frecări cu 3 componente este diagnosticul de pericardită. Electrocardiograma poate demonstra supradenivelarea punctului J cu supradenivelare concavă în sus a segmentului ST şi deprimarea PR. Un mic revărsat pericardic pe o ecocardiogramă nu este un diagnostic de pericardită. Incidenţa pericarditei a scăzut în era reperfuziei, iar sindromul Dressler (sindromul post-MI), o cardită de tip autoimună, a dispărut în mod esenţial.200

Aspirina (160 până la 325 mg pe zi) este tratamentul de elecţie, dar pot fi necesare doze mari (650 mg la 4 până la 6 ore).201 Colchicină 0,6 mg oral la fiecare 12 ore sau acetaminofen 500 mg oral la fiecare 12 ore pot fi utilizate dacă episoadele nu sunt controlate cu aspirina.202 utilizate pe perioade îndelungate deoarece pot scădea eficacitatea aspirinei şi pot creşte riscul de subţiere a cicatricilor miocardice şi extindere a infarctului. Corticosteroizii nu trebuie utilizaţi decât în ultimă soluţie, deoarece au fost asociaţi cu subţierea cicatricilor şi ruptura miocardică.203 Terapia antitrombotică poate fi de obicei continuată în siguranţă, dar necesită o vigilenţă suplimentară pentru detectarea revărsării pericardice în creştere sau a semnelor de instabilitate hemodinamică.

Alte Complicaţii

Accident vascular cerebral ischemic

Accidentul vascular cerebral acut complică 0,75% până la 1,2% din STEMI şi are o rată de mortalitate > 40%.204 Accidentul vascular cerebral precoce, hipertensiunea arterială, bătrâneţea, FE scăzut, plăcile ulcerate multiple şi FA sunt factorii majori de risc pentru AVC embolic post-STEMI. fibrilatie si apare chiar si la pacientii tratati cu fibrinoliza. Majoritatea infarctelor cerebrale ischemice după terapia fibrinolitică apar la mai mult de 48 de ore după tratament.206 Perioada cu cel mai mare risc este primele 28 de zile post-STEMI207, dar riscul este crescut pentru cel puţin până la 1 an. În comparaţie cu ICH, pacienţii cu infarct cerebral ischemic prezintă mai frecvent deficite neurologice focale şi mai puţin frecvent cu un nivel de conştienţă deprimat. Dureri de cap, vărsături şi comă sunt mai puţin frecvente.208

Un algoritm pentru evaluarea şi terapia antitrombotică pentru accidentul vascular cerebral ischemic este prezentat în Figura 11-17. Disfuncţia cerebrală ischemică poate fi presupusă cu debutul brusc al unui deficit neurologic focal, o scanare CT iniţială negativă pentru sânge sau efect de masă şi absenţa unei tulburări metabolice severe, convulsii, boli autoimune sau cancer. Consultarea neurologică este recomandată pentru a ajuta la planificarea evaluării neurovasculare şi a problemelor de management. Locaţia şi natura leziunii cerebrale ischemice trebuie definite prin scanare CT sau RMN repetată. Leziunile vasculare trebuie evaluate cu tehnici neinvazive, cum ar fi carotida

sonografie duplex, Doppler transcranian, angiografie prin rezonanţă magnetică, angiografie CT sau ecocardiografie transesofagiană. Pentru simptomele şi semnele din teritoriul carotidian, trebuie căutate dovezi pentru o stenoză >50%.

Atât aspirina34, cât şi clopidogrel209 reduc apariţia accidentului vascular cerebral ischemic. Pacienţii cu surse cardiogenice de embolie, cum ar fi FA, trombi murali VS sau segment acinetic al miocardului ventricular stâng, ar trebui să primească anticoagulare cu warfarină de intensitate moderată (INR 2-3) în combinaţie cu aspirină. În general, pacienţii cu STEMI cu tromb mural VS ar trebui să primească 3 luni de terapie cu warfarină. Pacienţii cu AVC ischemic cu FA preexistentă sau persistentă necesită terapie cu warfarină pe tot parcursul vieţii. O stenoză semnificativă a arterei carotide poate necesita tratament fie cu stentare carotidiană, fie cu endarterectomie carotidiană.

Tromboză venoasă profundă şi embolie pulmonară

Tromboza venoasă profundă şi embolia pulmonară apar rar. Profilaxia cu heparină în doze mici, de preferinţă cu HBPM, trebuie administrată pacienţilor cu ICC care nu pot deambula sau care sunt consideraţi cu risc crescut de tromboză venoasă profundă. Majoritatea pacienţilor cu tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară trebuie să fie anticoagulaţi cu HBPM.210 Warfarina trebuie iniţiată concomitent cu HBPM, iar HBPM trebuie continuată până când INR atinge intervalul terapeutic de 2 până la 3. Warfarina trebuie continuată pe o durată specifică profilului de risc al pacientului individual.211.

Chirurgie de bypass coronarian

Chirurgia după STEMI poate prezenta un risc substanţial, în special la pacienţii instabili cu infarct cu undă Q şi scăderea funcţiei VS. Grefa anterioară de bypass coronarian, sexul feminin, comorbidităţile şi vârsta înaintată sunt factori care agravează considerabil acest risc.212 Pacienţii care au complicaţii mecanice ale infarctului miocardic, cum ar fi ruptura ventriculară a septului sau ruptura mușchiului papilar, sau care suferă de ischemie în curs care nu răspunde la alte terapii medicale adecvate şi ar trebui să fie supuși unui bypass de urgenţă. Pacienţii stabili ar trebui să aibă o intervenţie chirurgicală amânată cu 3 până la 7 zile pentru a permite recuperarea miocardului.

O grefă de arteră mamară internă pe o arteră descendentă anterioară stângă stenozată semnificativ trebuie utilizată ori de câte ori este posibil, datorită unei supravieţuiri mai bune pe termen lung (vezi capitolul 8). Pacienţii instabili cărora li se efectuează CABG la scurt timp după terapia fibrinolitică, în primul rând pentru ischemia miocardică continuă, au o rată a mortalităţii operatorie mai mare (13% până la 17%) şi utilizarea crescută a produselor sanguine.213 CABG trebuie luată în considerare atunci când apare ischemie recurentă la pacienţii a căror anatomie a arterei coronare nu este adecvată pentru ICP. CABG electivă îmbunătăţeşte supravieţuirea faţă de terapia medicală la pacienţii cu IM care au (1) stenoză a arterei coronare principale stângi; (2) boală echivalentă principală stângă (stenoză semnificativă >70% a arterei circumflexe stângi proximale descendente anterioare şi proximale); (3) boală a trei vase, în special cu scăderea funcţiei ventriculare stângi; (4) boală a două vase cu stenoză descendentă anterioară stângă proximală semnificativă, care nu poate fi supusă PCI şi fie fracţiune de ejecţie <0,50%, fie ischemie demonstrabilă la teste neinvazive; şi (5) boală cu unul sau două vase, care nu este supusă PCI, fără stenoză descendentă anterioară stângă proximală, dar cu o zonă mare de miocard viabil la risc şi cu criterii de risc ridicat la testele neinvazive.214 Aspirina nu trebuie reţinută înainte de intervenţia chirurgicală, dar dacă este posibil, clopidogrelul trebuie reţinut timp de 5 ore după revenirea la normal la 40 de ore după platele7. întreruperea tratamentului cu eptifibatidă sau tirofiban. Transfuziile trombocitelor pot fi necesare pentru restabilirea funcţiei trombocitelor dacă intervenţia chirurgicală este efectuată în decurs de 24 de ore de la administrarea abciximabului, din cauza efectului său prelungit.

Stratificarea riscurilor

Scopul testării de stratificare a riscului este de a determina care pacienţi prezintă un risc crescut de evenimente ischemice recurente, insuficienţă cardiacă congestivă sau moarte subită. Deciziile majore de management includ dacă se trimite un pacient pentru cateterism cardiac (Fig. 11-18) sau pentru plasarea unui ICD (vezi Fig. 11-16).

Teste de efort

Testarea de efort poate fi efectuată pentru (1) a prezice probabilitatea unui eveniment cardiac ulterior; (2) stabilirea parametrilor de efort pentru reabilitarea cardiacă; (3) evaluează capacitatea funcţională şi capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini la

domiciliu şi la locul de muncă; (4) evaluarea durerii toracice recurente; şi (5) să evalueze eficacitatea regimului medical curent al pacientului.215

Au fost utilizate două protocoale diferite. Testarea de efort la nivel scăzut pare a fi sigură dacă pacienţii nu au avut simptome de angină sau insuficienţă cardiacă şi au un ECG iniţial stabil cu 48 până la 72 de ore înainte de testul de efort. Testul de efort submaximal tradiţional este oprit atunci când este atins unul dintre următoarele obiective: frecvenţa cardiacă maximă de 120 până la 130 de bătăi pe minut sau 70% din valoarea maximă prevăzută pentru vârstă; nivelul maxim de lucru de 5 MET; obiectivele clinice ale anginei pectorale uşoare sau dispneei; Depresiunea segmentului ST >2 mm; hipotensiune arterială la efort; sau trei sau mai multe PVC-uri consecutive. Al doilea protocol este efectuarea unui test de efort limitat de simptome la pacienţii cu risc scăzut la câteva zile până la săptămâni după STEMI. Deşi acest lucru va duce la o frecvenţă mai mare a testelor de efort anormale, valoarea prognostică a depresiei segmentului ST care apare la niveluri mai ridicate de muncă la pacienţii decondiţionaţi este incertă.

Anomaliile iniţiale care compromit interpretarea ECG includ deprimarea segmentului ST > 1 mm pe trasarea de repaus, LBBB, hipertrofia VS cu deformare, preexcitaţia ventriculară şi stimularea ventriculară. Dacă se efectuează teste de efort în prezenţa acestor anomalii, trebuie adăugată ecocardiografia sau imagistica de perfuzie miocardică. Testarea de efort nu trebuie efectuată în decurs de 2 până la 3 zile de la STEMI la pacienţii care nu au suferit reperfuzie cu succes. Testele de efort nu trebuie efectuate pentru a evalua pacienţii cu STEMI care au angină instabilă post-infarct, ICC decompensată, aritmii cardiace care pun viaţa în pericol, afecţiuni noncardiace care le limitează sever capacitatea de a exercita sau alte contraindicaţii absolute ale testului de efort.

Ecocardiografie

Ecocardiografia trebuie utilizată pentru a evalua atât funcţia ventriculară globală, cât şi regională la pacienţii care nu sunt supuşi ventriculografiei stângi cu contrast. De asemenea, trebuie utilizat pentru a evalua complicaţiile suspectate, inclusiv infarctul VD, insuficienţa mitrală acută, ruptura septului ventricular, şoc cardiogen, expansiunea infarctului, trombul intracardiac şi revărsatul pericardic.216,217.

Nu a fost stabilită valoarea incrementală a ecocardiografiei de efort faţă de testele regulate de efort după STEMI. Cu toate acestea, ecocardiografia sau imagistica de perfuzie ar trebui adăugate la testele de efort ori de câte ori se aşteaptă ca anomaliile iniţiale să compromită interpretarea electrocardiografică. Ecocardiografia de stres farmacologic folosind un protocol gradat şi începând cu doze mici de dobutamina poate fi înlocuită cu exerciţiul în testele funcţionale înainte de descărcare pentru ischemie la pacienţii cu capacitate de efort limitată şi poate ajuta la evaluarea viabilităţii miocardice la timp după STEMI.

Imagistica de perfuzie miocardică

Când se aşteaptă ca anomaliile iniţiale să compromită interpretarea testului de efort electrocardiografic, trebuie adăugate imagistică de perfuzie miocardică sau ecocardiografie.

Un avantaj pentru scintigrafia nucleară este măsurarea cantitativă a FEVS. De asemenea, apar date care sugerează că scintigrafia nucleară cu perfuzie de stres cu dipiridamol sau adenozină este sigură şi poate fi utilizată pentru stratificarea riscului timpurie (48 până la 72 de ore).218

Funcţia ventriculară stângă

Evaluarea funcţiei VS după STEMI s-a dovedit a fi unul dintre cei mai precisi predictori ai evenimentelor cardiace viitoare.219 Evaluarea poate include factori de bază precum estimări clinice bazate pe simptomele pacientului (dispnee de efort, stare funcţională) şi constatări fizice (raluri, suflu, presiune venoasă jugulară crescută, cardiomegalie, S3). Măsurarea FEVS prin ventriculografie de contrast, ventriculografie cu radionuclizi şi ecocardiografie bidimensională are o valoare prognostică importantă. Din cauza naturii dinamice a recuperării funcţiei VS după STEMI, trebuie luată în considerare momentul studiului imagistic. O FEVS <0,40 este o indicaţie pentru terapia cu inhibitori ai ECA şi o FE redusă este utilă pentru identificarea candidaţilor pentru un ICD (vezi Fig. 11-16). Dilatarea VS post-infarct, demonstrată prin creşterea volumului telesistolic >130 mL, poate fi un predictor mai bun al mortalităţii după IM decât o FEVS <0,40 sau un volum tele-diastolic crescut220.

Viabilitatea miocardică

La unii pacienţi, miocardul viabil, dar disfuncţional, contribuie la disfuncţia VS şi poate fi semnificativ reversibil cu revascularizare. Procesele de hibernare miocardică (stări cronice de flux scăzut asociate cu funcţia miocardică deprimată)221 şi asomare (deprimarea funcţiei ventriculare după ischemie acută în ciuda restabilirii adecvate a fluxului sanguin)222 contribuie la reversibilitatea potenţială a funcţiei ventriculare. Imagistica cu radionuclizi şi ecocardiografia cu dobutamina pot identifica pacienţii cel mai probabil să beneficieze de revascularizare.223 Tomografia cu emisie de pozitroni224 şi imagistica prin rezonanţă magnetică cu contrast225 sunt tehnici experimentale promiţătoare. Cu toate acestea, sunt necesare studii mai concludente de eficacitate diagnostică pentru a demonstra beneficiul pacientului din testarea viabilităţii înainte ca aceasta să devină testare standard.

Evaluare invazivă

Toţi supravieţuitorii STEMI care sunt candidaţi pentru terapia de revascularizare cu ischemie spontană, constatări cu risc mediu sau ridicat la testele neinvazive, instabilitate hemodinamică sau electrică, defecte mecanice, revascularizare precoce sau caracteristici clinice cu risc ridicat ar trebui să fie luate în considerare pentru arteriografia coronariană. PCI sau CABG pot fi luate în considerare la aceşti pacienţi dacă se constată că au boală coronariană obstructivă semnificativă. Studiile anterioare randomizate care testau o strategie de cateterism de rutină după terapia fibrinolitică au sugerat că o astfel de abordare era dăunătoare.226-230 Cu toate acestea, acele studii au fost efectuate într-o epocă în care aspirina era administrată în mod inconsecvent, s-au folosit doze mari de HNF fără monitorizare ACT, iar cateterele intervenţionale, agenţii radiografici şi echipamentele

de imagistică suboptimale erau utilizate pentru a fi suboptimale. Datele ulterioare sugerează că strategia invazivă precoce este asociată cu un risc mai scăzut de infarct miocardic recurent şi deces (vezi Fig. 11-7B).197

Evaluarea substratului electric

Un număr de strategii neinvazive au fost utilizate pentru a identifica pacienţii cu risc crescut de evenimente aritmice. Electrocardiografia cu medie a semnalului identifică conducerea întârziată, fragmentată în zona infarctului sub formă de potenţiale tardive la capătul complexului QRS şi reprezintă un substrat anatomic care predispune pacientul la VT reintrată.231 Variabilitatea frecvenţei cardiace, o analiză a variaţiei bataie-la-bătăi a lungimii ciclului, reflectă în mare măsură ritmul cardiac de reglare a interacţiunii. Variabilitatea scăzută a frecvenţei cardiace, care indică scăderea tonusului vagal, este un predictor al mortalităţii crescute, inclusiv moartea subită, la pacienţii după MI.232 Sensibilitatea baroreceptorului cuantifică şi influenţa tonusului parasimpatic asupra inimii. Este măsurată ca panta unei linii de regresie care leagă modificarea ritmului cardiac de la bătăi la bătăi ca răspuns la o modificare a tensiunii arteriale, adesea realizată prin administrarea unui bolus mic de fenilefrină.233 Anomaliile repolarizării ventriculare sunt detectabile prin modificări de microvolt ale amplitudinii undei T sau alternanţele undei T şi s-au dovedit a fi asociate cu stimularea ventriculară inductibilă în timpul programului de inductie ventriculară. şi evenimentele aritmice spontane.234 Importanţa clinică a acestor teste nu a fost încă determinată.

MANAGEMENT PE TERMEN LUNG

Controlul factorilor de risc

Terapiile de prevenire secundară sunt o parte esenţială a managementului tuturor pacienţilor cu STEMI. (Tabelul 11-9) Deoarece boala vasculară aterosclerotică este frecvent întâlnită în paturi vasculare multiple, medicul trebuie să caute, de asemenea, simptome sau semne de boală vasculară periferică sau boală cerebrovasculară la pacienţii cu STEMI. Aproximativ 70% din decesele CHD şi 50% din IM apar la pacienţii care au stabilit anterior boală coronariană.2 Se estimează că probabilitatea de IM fatal şi nefatal este de patru până la şase ori mai mare la pacienţii cu boală coronariană aparentă. În termen de 6 ani de la un atac de cord recunoscut, 18% dintre bărbaţi şi 35% dintre femei vor avea un alt atac de cord2; majoritatea episoadelor de stop cardiac apar în decurs de 18 luni de la externarea din spital pentru STEMI.235 Prin urmare, instituirea de terapii de prevenţie secundară şi strategii de reducere a riscului la pacienţii care se recuperează din STEMI reprezintă oportunităţi majore de reducere a impactului bolilor cardiovasculare.

Managementul greutăţii

Obezitatea este un factor de risc major recunoscut pentru bolile cardiovasculare şi o componentă importantă a sindromului metabolic. Diagnosticul sindromului metabolic include trei dintre următoarele: circumferinţa taliei > 40 inchi la bărbaţi şi > 35 inci la femei; TG >250/dL; HDL <40 mg/dL la bărbaţi sau <50 mg/dL la femei; tensiune arterială

>130/85 mm Hg; iar glicemia a jeun >110 mg/dL. Strategiile de tratament primare sunt controlul caloriilor şi activitatea fizică. Un interval de IMC dorit este de 18,5 până la 24,9 kg/m2. Pierderea în greutate ar trebui să facă parte din programul de reabilitare cardiacă după STEMI, cu scopul de a pierde 10% din greutatea corporală pe parcursul a 6 luni la o rată de 1 până la 2 lire sterline în fiecare săptămână.

Renunţarea la fumat

Fumatul creşte tonusul vasomotor coronarian, reduce efectele anti-ischemice ale blocanţilor receptorilor Ş-adrenergici şi dublează mortalitatea după STEMI.236 Renunţarea la fumat reduce ratele de reinfarct şi deces în decurs de un an de la renunţare, dar o treime până la jumătate dintre pacienţi recidivă în decurs de 6 până la 12 luni. să întărească efortul pacientului şi să scadă riscul de apariţie a fumatului pasiv. Cei mai eficienţi adjuvanti farmacologici pentru tratarea dependenţei de nicotină sunt terapia de înlocuire a nicotinei (gingii şi plasturi) şi bupropiona, combinată cu consiliere comportamentală.238

Managementul lipidelor

Terapia dietetică care are un conţinut scăzut de grăsimi saturate şi colesterol (<7% din totalul caloriilor sub formă de grăsimi saturate şi <200 mg/zi colesterol) ar trebui începută după recuperarea din STEMI.

Pacienţii ar trebui să crească consumul de acizi graşi omega-3, fructe, legume, fibre solubile (vâscoase) şi cereale integrale. Studiul de protecţie a inimii239 şi studiul PROVE-IT-TIMI 22,240 printre altele,241 sugerează că scopul terapiei cu statine la aceşti pacienţi ar trebui să fie scăderea colesterolului LDL.

Inhibitori ai ECA renină-angiotensină-aldosteron la toţi pacienţii pe termen nelimitat; începe precoce la pacienţii stabili cu risc ridicat (IM anterior, Blocante de sistem: IM anterior, Killip >II [galop S3, râs, ICC radiografic], FEVS <0,40).

Blocanţi ai receptorilor de angiotensină la pacienţii care sunt intoleranţi la inhibitorii ECA şi cu semne clinice sau radiologice de ICC sau FEVS <0,40.

Blocarea aldosteronului la pacienţii fără disfuncţie renală semnificativă§ sau hiperkaliemie|| care primesc deja doze terapeutice de un inhibitor al ECA, au un <0,40 şi au diabet sau insuficienţă cardiacă.

P-blocante: Începeţi la toţi pacienţii. Continuaţi la nesfârşit. Respectaţi contraindicaţiile uzuale.

*Non-HDL-C, colesterol total minus HDL-C.

fTrataţi cu un obiectiv de non-HDL-C substanţial <130 mg/dL

^Niacina pentru suplimente alimentare nu trebuie utilizată ca înlocuitor pentru niacina prescrisă, iar niacina fără prescripţie medicală trebuie utilizată numai dacă este aprobată şi monitorizată de un medic.

§Creatinina ar trebui să fie <2,5 mg/dL la bărbaţi sau <2,0 mg/dL la femei.

||Potasiul ar trebui să fie <5,0 mEq/L.

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; IMC, indicele de masă corporală; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; HDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate mare; INR, raport internaţional normalizat; LDL-C, colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; STEMI, infarct miocardic cu supradenivelare; TG, trigliceride.

Modificat de la Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct). Circulation 2004;110:588-636.

lesterol la 70 mg/dL. Aproximativ 25% dintre pacienţii care s-au vindecat de STEMI demonstrează valori de colesterol total dezirabile, dar un nivel scăzut de HDL. HDL scăzut este un factor de risc independent pentru dezvoltarea CAD.242 Pacienţii cu niveluri de colesterol non-HDL <130 mg/dL care au niveluri HDL <40 mg/dL ar trebui să primească un accent special pe terapia non-farmacologică (adică, exerciţii fizice, scădere în greutate) pentru a creşte HDL. Cei care nu răspund pot începe să ia fibraţi sau niacină. Este rezonabil să adăugaţi fie niacină, fie fibraţi în dietă, indiferent de nivelurile de LDL şi HDL atunci când nivelurile de trigliceride sunt > 500 mg/dL. În această setare, colesterolul non-HDL (obiectiv <130 mg/dL) ar trebui să fie ţinta colesterolului, mai degrabă decât LDL. Dieta şi tratamentul medicamentos sunt, de asemenea, eficiente la vârstnici.243 Pacienţii care au început tratamentul hipolipemiant înainte de externarea din spital au şanse de trei ori mai mari de a lua medicamente la 6 luni decât cei care încep terapia după externare.244

Controlul tensiunii arteriale

Modificările stilului de viaţă pentru pacienţii cu tensiune arterială >120/80 mm Hg includ scăderea în greutate dacă sunt supraponderali sau obezi; consumul unei diete bogate in fructe si legume si saraca in grasimi totale si grasimi saturate; şi reducerea sodiului la cel mult 2,4 g/zi. O dietă bogată în potasiu şi calciu este recomandată şi celor cu funcţie renală normală. După STEMI, pacienţii trebuie trataţi cu P-blocante, inhibitori ECA (sau BRA dacă inhibitorii ECA nu sunt toleraţi) şi, dacă este necesar, antagonişti de aldosteron până la o TA ţintă <140/90 mm Hg. Pacienţii cu boală renală cronică sau diabet ar trebui trataţi la o ţintă <130/80 mm Hg.245 Majoritatea pacienţilor vor avea nevoie de două sau mai multe medicamente pentru a atinge obiectivul, iar când TA este >20/10 mm Hg peste obiectiv, de obicei, două medicamente ar trebui să fie utilizate de la început. Tiazidele sau blocantele canalelor de calciu cu acţiune prelungită pot fi utilizate dacă alţi agenţi nu sunt toleraţi sau nu sunt suficiente pentru a atinge obiectivul TA. Nu trebuie utilizaţi antagonişti de calciu cu acţiune scurtă.

Managementul Diabetului

S-a demonstrat că controlul strict al glucozei (HbA1c <7,0%) la diabetici în timpul şi după STEMI scad ratele de mortalitate acută şi de 1 an.246 Tiazolidindionele sunt frecvent utilizate ca monoterapie sau în combinaţie cu alţi agenţi hipoglicemianţi orali, insulina şi dieta pentru controlul diabetului. Tiazolidindionele pot fi, de asemenea, asociate cu retenţia de lichide şi o creştere a preîncărcării ventriculare stângi247 care este rezistentă la diuretice, deci nu trebuie utilizate la pacienţii care se recuperează de STEMI care au insuficienţă cardiacă clasa NYHA III sau IV.248 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi/sau insuficienţă renală semnificativă nu trebuie plasaţi pe metformină.

Medicamente

Agenţi antiplachetari

Antiplalet Trialists' Collaboration a raportat o reducere cu 25% a riscului de infarct recurent, accident vascular cerebral sau deces vascular la pacienţii care au primit terapie antiagregantă prelungită (cu 36 de evenimente mai puţine la fiecare 1000 de pacienţi trataţi).36 Nicio terapie antiplachetă nu s-a dovedit superioară aspirinei, iar dozele zilnice de aspirină ar trebui continuate între 1670 mg şi 1000 de pacienţi trataţi. Efectul benefic al aspirinei poate fi diminuat de utilizarea concomitentă a ibuprofenului şi a altor AINS249,250 şi această combinaţie trebuie descurajată. Clopidogrel este cea mai bună alternativă la aspirină la pacienţii care au o adevărată alergie la aspirina.251 Terapia antiplachetă dual cu aspirină şi clopidogrel trebuie continuată timp de câteva săptămâni la pacienţii care nu sunt trataţi cu PCI şi timp de câteva luni la pacienţii cărora li se administrează PCI.38,39.

Fi-Blockers

Beneficiile terapiei cu Ş-blocante la pacienţii fără contraindicaţii sunt bine stabilite cu sau fără terapie de reperfuzie şi la toate grupele de vârstă. Cel mai mare beneficiu în ceea ce priveşte mortalitatea este observat la pacienţii cu funcţia ventriculară stângă afectată, aritmii ventriculare şi artere de infarct ocluse. Beneficiul este mai mic la pacienţii cu risc scăzut, dar blocantele P pot minimiza probabilitatea apariţiei simptomelor ischemice recurente şi pot controla ritmul cardiac şi tensiunea arterială în timpul efortului. La pacienţii cu insuficienţă moderată sau severă a VS, terapia Ş-blocante trebuie administrată printr-o schemă de titrare treptată.252 Chiar şi atunci când există contraindicaţii relative (astm bronşic uşor inactiv în prezent, diabet insulino-dependent, boală pulmonară obstructivă cronică, boală vasculară periferică, interval PR > 0,24 secunde, insuficienţă moderată a VS), beneficiul şi reducerea mortalităţii pot depăşi mortalitatea Ş. riscurile. Datele din studiile mari sugerează că terapia ar trebui continuată timp de cel puţin 2 până la 3 ani şi probabil că ar trebui continuată pe termen nelimitat.

Statine

Terapia cu statine reduce riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral şi deces în toate subgrupele.240,253-255 Beneficiul a fost demonstrat la toate nivelurile de LDL, deşi cel mai mare beneficiu a fost observat cu LDL >125 mg/dL. Se poate face un argument puternic pentru începerea tratamentului cu statine pentru toţi pacienţii, indiferent de nivelul lor de LDL. Scopul tratamentului ar trebui să fie un nivel LDL substanţial <100 mg/dL şi probabil mai aproape de 70 mg/dL.240

Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitorii ECA inhibă remodelarea ventriculară şi dilataţia după STEMI şi ar trebui prescrişi la externare pentru toţi pacienţii fără contraindicaţii pentru a scădea riscul de IM, ICC şi deces.256-259 Deşi cel mai mare beneficiu pare să fie la cei cu fracţiuni de ejecţie sub 40% şi cu IM anterior, alte studii au arătat beneficii la pacienţii fără funcţie cunoscută de ventricul stâng sau ICC262.

Blocanţii receptorilor de angiotensină trebuie prescrişi pentru acei pacienţi cu STEMI care sunt intoleranţi la inhibitorii ECA şi au fie semne clinice sau radiologice de insuficienţă cardiacă şi o FEVS >40%. Valsartan262 poate fi iniţiat cu 20 mg/zi şi dozată la maxim 160 mg de două ori pe zi. Candesartan263 poate fi iniţiat la 4 până la 8 mg pe zi şi poate fi titrat la 32 mg pe zi.

Un inhibitor de aldosteron (spironolactonă – doză ţintă 50 mg sau eplerenonă – doză ţintă 50 mg) trebuie adăugat la un inhibitor ECA sau BRA la pacienţii cu FEVS <40% şi ICC sau diabet zaharat, cu condiţia ca creatinina serică să fie <2,5 mg/dl la bărbaţi sau 2,0 mg/dl la femei şi potasiul seric <500. mEq/L.124,125

Warfarină

Indicaţiile pentru anticoagularea pe termen lung după STEMI sunt controversate şi în evoluţie. Markerii generării de trombine rămân crescuţi după STEMI şi apar evenimente ischemice recurente chiar şi în prezenţa aspirinei şi clopidogrelului. În studiul APRICOT264, utilizarea warfarinei de intensitate medie (INR 2 până la 3) plus aspirină a dus la mai puţină reocluzie a arterei infarctului după terapia fibrinolitică şi o reducere semnificativă a obiectivelor combinate de deces, IM şi revascularizare comparativ cu aspirina în monoterapie. Studiul WARIS II265 a comparat doar warfarina de intensitate mare (INR 2,8 - 4,2), warfarina de intensitate medie (INR 2 - 2,5) plus aspirina 81 mg şi aspirina 160 mg singură. A existat o reducere semnificativă a infarctului miocardic nonfatal şi a accidentului vascular cerebral tromboembolic nonfatal cu warfarină, dar sângerarea a fost mai frecventă şi un număr semnificativ de pacienţi au întrerupt tratamentul. Pacienţii cu vârsta > 75 de ani nu au fost studiati în mod adecvat.

Când medicul consideră că există un risc semnificativ de reinfarct sau evenimente tromboembolice şi un risc scăzut de sângerare la pacienţii cu vârsta <75 de ani, este rezonabil să se prescrie warfarină în monoterapie (INR 2,5 până la 3,5) sau warfarină (INR 2 până la 3) în combinaţie cu aspirina 81 până la 162 mg (Fig. 11-19). Warfarina poate fi utilizată la pacienţii alergici la aspirină care au indicaţii pentru anticoagulare. Warfarina trebuie utilizată la pacienţii cu STEMI cu FA persistentă sau paroxistică. Ar trebui prescris pentru trombul VS observat într-un studiu imagistic timp de cel puţin 3 luni şi poate fi util atunci când sunt prezente anomalii extinse ale mişcării peretelui regional. Când este necesară combinaţia de warfarină, aspirină şi clopidogrel, clopidogrel trebuie oprit cât mai curând posibil.266,267

Terapia de substituţie hormonală

Femeile aflate în postmenopauză nu ar trebui să primească terapie combinată cu estrogen şi progestativ pentru prevenirea secundară.268,269 Se recomandă întreruperea tratamentului hormonal pentru femeile care suferă de STEMI.270 Femeile care trec peste 1 până la 2 ani după iniţierea terapiei hormonale şi doresc să o continue ar trebui să cântărească riscurile şi beneficiile, recunoscând un risc mai mare de evenimente

cardiovasculare. Terapia hormonală nu trebuie continuată în timp ce pacienţii sunt în repaus la pat în spital din cauza riscului crescut de evenimente tromboembolice venoase.

Antioxidanţi

Suplimentarea cu vitamina E nu reduce evenimentele cardiace după STEMI,271 şi nici nu există date care susţin suplimentarea cu vitamina C. Beta-carotenul nu are efect benefic şi poate creşte riscul de cancer pulmonar.272 Utilizarea suplimentelor antioxidante solubile în lipide sau în apă ar trebui descurajată.

Stare funcţională

Activitatea fizică

Mersul pe jos poate fi încurajat imediat după externare. La pacienţii stabili şi fără complicaţii, activitatea sexuală cu partenerul obişnuit poate fi reluată în decurs de 1 săptămână până la 10 zile. Conducerea poate începe la o săptămână după externare dacă pacientul este considerat a fi în conformitate cu legile individuale ale statului. Călătoriile cu avionul în primele 2 săptămâni de STEMI trebuie efectuate numai în absenţa anginei sau a dispneei în repaus. Pe baza evaluării riscului, în mod ideal cu un test de efort pentru a ghida prescripţia, toţi pacienţii care se recuperează de STEMI ar trebui încurajaţi să facă exerciţii pentru cel puţin 30 de minute, de preferinţă zilnic, dar la

de cel puţin 3 sau 4 ori pe săptămână (mers pe jos, jogging, ciclism sau altă activitate aerobă). Cele 30 de minute pot fi repartizate pe două sau trei segmente în timpul zilei. Acest lucru ar trebui completat de o creştere a activităţilor zilnice ale stilului de viaţă (cum ar fi pauze de mers pe jos la locul de muncă, grădinărit, munca casnică). Pacienţii necesită, de asemenea, instrucţiuni specifice privind activităţile solicitante (cum ar fi ridicarea greutăţilor, urcatul scărilor, munca în curte, activităţile casnice) care sunt permise şi cele pe care ar trebui să le evite. Pe lângă antrenamentul aerobic, se recomandă şi antrenamentul de rezistenţă uşor până la moderat. Aceasta poate fi începută la 2 până la 4 săptămâni după ce a început antrenamentul aerobic.273

Reabilitare cardiacă

Serviciile cuprinzătoare de reabilitare cardiacă includ programe pe termen lung care implică evaluare medicală, exerciţii prescrise, modificarea factorilor de risc cardiac, educaţie şi consiliere.274 Aceste programe sunt concepute pentru a limita efectele fiziologice şi psihologice ale bolilor cardiace, pentru a reduce riscul de moarte subită sau a reinfarctului, pentru a controla simptomele cardiace, pentru a stabiliza sau inversa procesul aterosclerotic şi a îmbunătăţi starea psihosocială a pacienţilor şi pentru a îmbunătăţi starea psihosocială a pacienţilor. Înscrierea într-un program de reabilitare cardiacă după externare poate îmbunătăţi educaţia pacientului şi respectarea regimului medical, precum şi a ajuta la implementarea unui program regulat de exerciţii fizice. Un program de reabilitare cardiacă este recomandat pentru toţi pacienţii, în special pentru cei cu factori de

risc modificabili multipli şi/sau pentru acei pacienţi cu risc moderat până la înalt, la care se justifică antrenamentul fizic supravegheat.

Impactul psihosocial

Depresia majoră poate apărea la 15% până la 20% dintre pacienţi şi depresia minoră la 50%.275 Aceşti pacienţi sunt mai susceptibili de a fi internaţi din nou în spital în decurs de 1 an şi au o supravieţuire pe termen lung scăzută. De asemenea, este mai puţin probabil să finalizeze reabilitarea cardiacă, să se conformeze modificărilor stilului de viaţă şi prescripţiilor de medicamente, să se întoarcă la muncă sau să reia o calitate normală a vieţii. Prin urmare, trebuie evaluat starea psihosocială a pacientului, inclusiv întrebări privind simptomele de depresie, anxietate sau tulburări de somn şi mediul de sprijin social. Tratamentul depresiei cu terapie cognitiv-comportamentală combinată şi inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei îmbunătăţeşte rezultatul în ceea ce priveşte simptomele depresive şi funcţia socială.276

Vizită de urmărire

O relaţie îngrijitoare şi de sprijin medic-pacient este vitală pentru bunăstarea supravieţuitorilor şi a familiilor acestora. Este o practică obişnuită să vezi aceşti pacienţi la 3 până la 6 săptămâni după externarea din spital pentru a evalua progresul lor. Următoarele aspecte ar trebui abordate: (1) prezenţa sau absenţa simptomelor cardiovasculare şi starea funcţională a pacientului trebuie delimitate; (2) lista medicamentelor curente ar trebui verificată şi reevaluată — dozele de [blocante j, inhibitori ECA şi statine trebuie titrate atunci când este cazul; (3) evaluarea riscului ar trebui să fie finalizată şi revizuită - aceasta ar trebui să includă o verificare a funcţiei VS şi, eventual, monitorizarea Holter pentru acei pacienţi a căror fracţiune de ejecţie post-STEMI precoce a fost de 30% până la 40% sau mai mică, ţinând cont de posibila utilizare a ICD; (4) medicul trebuie să revizuiască principiile prevenţiei secundare cu pacientul şi familia; (5) trebuie evaluat starea psihosocială a pacientului, inclusiv întrebări privind simptomele de depresie, anxietate, tulburări de somn şi mediul de sprijin social - terapia adecvată cu terapie cognitiv-comportamentală şi antidepresive trebuie iniţiată dacă este indicată;

ar trebui să aibă loc discuţii despre reluarea activităţii fizice, întoarcerea la muncă, reluarea activităţii sexuale şi călătoriile;

pacienţii şi familiile lor ar trebui să fie întrebaţi dacă sunt interesaţi de formarea RCP şi AED; (8) medicul trebuie să analizeze împreună cu pacientul riscul de reinfarct, simptomele de angină pectorală şi STEMI şi recomandarea de a suna la 911 dacă simptomele nu se îmbunătăţesc sau se agravează la 5 minute după administrarea sublinguală a comprimatului de nitroglicerină; şi (9) ar trebui recomandate programe de reabilitare cardiacă, acolo unde sunt disponibile şi adecvate.

Revenirea la muncă şi handicap

Ratele de revenire la muncă şi ratele de handicap sunt influenţate de mai mulţi factori. Pe lângă starea funcţională cardiacă a pacientului, factori precum vârsta, simptomele depresive, securitatea locului de muncă, satisfacţia în muncă, stabilitatea financiară şi politicile companiei influenţează capacitatea şi decizia de a reveni la muncă.

Referinţe

Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al: Acute myocardial infarct. Lancet 2003;361:847-58.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarct). Circulation 2004;110:588-636.

Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM: O experienţă lungă de două decenii (1975 până în 1995) în incidenţa, în spital şi ratele de fatalitate pe termen lung ale infarctului miocardic acut: o perspectivă la nivelul comunităţii. J Am Coll Cardiol 1999;33:1533-9.

Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al: Ghidurile AHA pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare şi a accidentului vascular cerebral: Actualizare 2002: Ghid de grup de consens pentru reducerea cuprinzătoare a riscului pentru pacienţii adulţi fără boli coronariene sau alte boli vasculare aterosclerotice. Comitetul de coordonare şi consultanţă ştiinţifică al Asociaţiei Americane a Inimii. Circulation 2002;106:388-91.

Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al: Declaraţie ştiinţifică AHA/ACC: linii directoare AHA/ACC pentru prevenirea atacului de cord şi a decesului la pacienţii cu boală cardiovasculară aterosclerotică: Actualizare 2001: O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Asociaţia Americană a Inimii şi Colegiul American de Cardiologie. Tiraj 2001;104:1577-9.

Schroeder SA: Ce să faci cu un pacient care fumează. JAMA 2005;294:482-7.

Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al Grupului de experţi al Programului Naţional de Educaţie pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulţi (panoul III de tratament pentru adulţi). JAMA 2001;285:2486-97.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab., pentru Comitetul naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratarea hipertensiunii arteriale, Comitetul naţional de coordonare a programului de educaţie pentru hipertensiune arterială: al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratarea hipertensiunii arteriale: raportul High JNC7. JAMA 2003;289:2560-72.

Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al: Evaluarea riscului cardiovascular prin utilizarea ecuaţiilor de evaluare a factorilor de risc multipli: o declaraţie pentru profesioniştii din

domeniul sănătăţii de la Asociaţia Americană a Inimii şi Colegiul American de Cardiologie. Circulation 1999;100:1481-92.

Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D şi colab.: Predicţia bolii coronariene folosind categorii de factori de risc. Circulation 1998;97:1837-47.

Dracup K, Alonzo AA, Atkins JM, et al: Rolul medicului în minimizarea întârzierii prespitaliceşti la pacienţii cu risc crescut de infarct miocardic acut: recomandări din Programul naţional de alertă pentru atac de cord (Grupul de lucru privind strategiile educaţionale pentru a preveni întârzierea prespitalicească la pacienţii cu risc ridicat de infarct miocardic acut). Ann Intern Med 1997; 126:645-51.

Faxon D, Lenfant C: Timpul este totul: motivarea pacienţilor să sune la 911 la debutul infarctului miocardic acut. Tiraj 2001;104:1210-1.

Hazinski MF, Nadkarni VM, Hickey RW, et al: Major changes in the 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC; ajungând la punctul de vârf pentru schimbare. Tiraj 2005;112 (Supl IV): IV-206-IV-211.

Goff DC, Sellers DE, McGovern PG şi colab.: Cunoaşterea simptomelor de atac de cord într-un sondaj populaţional din Statele Unite: The REACT Trial. Acţiune rapidă precoce pentru tratamentul coronarian. Arch Intern Med 1998;158:2329-38.

Welsh RC, Ornato J, Armstrong PW: Managementul prespital al infarctului miocardic acut cu supradenivelare de ST: un moment pentru reevaluare în America de Nord. Am Heart J 2003;145:1-8.

Goff DC, Feldman HA, McGovern PG şi colab., pentru Grupul de studiu Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT): Întârzierea prespitalicească la pacienţii spitalizaţi cu simptome de atac de cord în Statele Unite: studiul REACT. Am Heart J 1999;138: 1046-57.

Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al.: Amploarea şi factorii asociaţi cu întârzierea prezentării la spital la pacienţii cu boală coronariană acută (registrul GRACE). Am J Cardiol 2002; 89:791-6.

Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al: Prevalenţa, caracteristicile clinice şi mortalitatea în rândul pacienţilor cu infarct miocardic care se prezintă fără durere toracică. JAMA 2000;283: 3223-9.

Kannel WB: Ischemie şi infarct miocardic silenţios: perspective din studiul Framingham. Cardiol Clin 1986;4:583-91.

Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, et al: Defibrilarea cu acces public şi supravieţuirea după stop cardiac în afara spitalului. N Engl J Med 2004;351:637-46.

2005 Ghidul Asociaţiei Americane a Inimii pentru Resuscitarea Cardiopulmonară şi Îngrijirea Cardiovasculară de Urgenţă, Partea 5: Terapii electrice: Defibrilatoare externe automate, defibrilare, cardioversie şi stimulare. Tiraj 2005; 112 (Supliment IV):IV-35-IV-46.

Grupul de colaborare a cercetătorilor de terapie fibrinolitică (FTT). Indicaţii pentru terapia fibrinolitică în cazul suspiciunii de infarct miocardic acut: Prezentare generală în colaborare a rezultatelor mortalităţii precoce şi morbidităţii majore din toate studiile randomizate pe mai mult de 1000 de pacienţi. Lancet 1994;343:311-22.

Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML: Tratamentul trombolitic precoce în infarctul miocardic acut: Reevaluarea orei de aur. Lancet 1996;348:771-5.

Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa tenecteplazei în combinaţie cu heparină enoxaparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracţionată în cadrul prespitalicesc: evaluarea siguranţei şi eficacităţii unui nou regim trombolitic (ASSENT) -3 PLUS trial randomizat infarct miocardic cu infarct miocardic. Circulation 2003;108:135-42.

Danchin N, Blanchard D, Steg PG şi colab.: Impactul trombolizei prespitaliceşti pentru infarctul miocardic acut asupra rezultatului de 1 an: Rezultatele de la Registrul USIC 2000 la nivel naţional francez. Tiraj 2004;110:1909-15.

Comitetul naţional de coordonare a programului de alertă de atac de cord, 60 de minute până la grupul de lucru pentru tratament. Secţia Urgenţe: Identificarea şi tratamentul rapid al pacienţilor cu infarct miocardic acut. Ann Emerg Med 1994;23: 311-29.

Cannon CP: Timpul până la tratament: un factor crucial în tromboliza şi angioplastia primară. J Thromb Thrombolysis 1996;3: 249-55.

Mauri F, Gasparini M, Barbonaglia L şi colab.: Semnificaţia prognostică a extinderii leziunii miocardice în infarctul miocardic acut tratat cu streptokinază (procesul GISSI). Am J Cardiol 1989;63:1291-5.

Fiol M, Cygankiewicz I, Carrillo A, et al: Valoarea algoritmului electrocardiografic bazat pe „suşuri şi coborâşuri" ST în evaluarea unei artere vinovate în evoluţia infarctului miocardic acut peretelui inferior. Am J Cardiol 2004;94:709-14.

Fillmore SJ, Shapiro M, Killip T: Tensiunea arterială de oxigen în infarctul miocardic acut: Analiza în serie a stării clinice şi a modificărilor gazelor din sânge. Am Heart J 1970;79:620-9.

Grupul de colaborare ISIS-4 (Al patrulea studiu internaţional al supravieţuirii infarctului). ISIS-4: Un studiu factorial randomizat care evaluează captopril oral precoce, mononitrat oral şi sulfat de magneziu intravenos la 58.050 de pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut. Lancet 1995;345: 669-85.

Come PC, Pitt B: Hipotensiune arterială severă indusă de nitroglicerină şi bradicardie la pacienţii cu infarct miocardic acut. Circulation 1976;54:624-8.

Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG şi colab.: document de consens al experţilor ACC/AHA privind utilizarea sildenafilului (Viagra) la pacienţii cu boli cardiovasculare. Colegiul American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii. J Am Coll Cardiol 1999;33:273-82.

Grupul de colaborare ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Studiu randomizat cu streptokinaza intravenoasă, aspirina orală, ambele sau niciunul dintre 17.187 de cazuri de suspectare a infarctului miocardic acut: ISIS-2. Lancet 1988;2:349-60.

Roux S, Christeller S, Ludin E: Efectele aspirinei asupra reocluziei coronariene şi a ischemiei recurente după tromboliza:

O meta-analiză. J Am Coll Cardiol 1992;19:671-7.

Colaborarea trialiştilor antitrombotici. Metaanaliza în colaborare a studiilor randomizate ale terapiei antiplachetare pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic şi accidentului vascular cerebral la pacienţii cu risc ridicat. BMJ 2002;324:71-86.

Comitetul de conducere CAPRIE: un studiu randomizat, orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienţii cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al: Adăugarea de clopidogrel la aspirină la 45.852 de pacienţi cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2005;366:1607-21.

38a. Chen ZM, Pan HC, Chen YP şi colab.: Metoprolol intravenos timpuriu apoi oral la 45.852 de pacienţi cu infarct miocardic acut: studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2005;366:1622-32.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM şi colab: Adăugarea de clopidogrel la aspirina şi terapia fibrinolitică pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. N Engl J Med 2005; 352:1179-89.

Peters RJ, Mehta SR, Fox KA şi colab., pentru investigatorii studiului Clopidogrel în angina instabilă pentru a preveni evenimentele recurente (CURE). Efectele dozei de aspirină atunci când este utilizată singură sau în combinaţie cu clopidogrel la pacienţii cu sindroame coronariene acute: Observaţii din studiul Clopidogrel în angina instabilă pentru prevenirea evenimentelor recurente (CURE). Tiraj 2003; 108:1682-7.

Topol EJ, pentru investigatorii GUSTO V: Terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut cu terapie fibrinolitică sau terapie fibrinolitică combinată redusă şi inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa: Studiul randomizat GUSTO V. Lancet 2001; 357:1905-14.

Evaluarea siguranţei şi eficacităţii unui nou regim trombolitic (ASSENT)-3 Investigatori: Eficacitatea şi siguranţa tenecteplazei în combinaţie cu enoxaparină, abciximab sau

heparină nefracţionată: Studiul randomizat ASSENT-3 în infarctul miocardic acut. Lancet 2001;358:605-13.

Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al., pentru ReoPro şi Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigatorii: studiu randomizat, controlat cu placebo al blocării glicoproteinei IIb/IIIa plachetare cu angioplastie primară pentru infarctul miocardic acut. Circulation 1998;98:734-41.

Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C şi colab.: Efectul blocării receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa cu abciximab asupra ratei restenozei clinice şi angiografice după plasarea de stenturi coronariene în urma infarctului miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2000;35:915-21.

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, şi colab., pentru Abciximab înainte de Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarct Regarding Acute and Long-Term Follow-up (ADMIRAL) Investigatori: Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu stentarea coronariană pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2001;344:1895-903.

Stone GW, Grines CL, Cox DA şi colab., pentru Abciximab controlat şi investigaţia dispozitivului pentru a reduce complicaţiile angioplastiei tardive (CADILLAC) Investigatorii: Comparaţia angioplastiei cu stentarea, cu sau fără abciximab, în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2002;346:957-66.

Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A şi colab.: Un studiu randomizat care compară stentarea arterei de infarct primar cu sau fără abciximab în infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2003;42:1879-85.

Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P: Aspirină, heparină şi terapie fibrinolitică în infarct miocardic acut suspectat. N Engl J Med 1997;336:847-60.

48a. Yusuf S, Mehta SR, Xie C şi colab.: Efectele reviparinei, o heparină cu greutate moleculară mică, asupra mortalităţii, reinfarctului şi accidentelor vasculare cerebrale la pacienţii cu infarct miocardic acut care prezintă supradenivelare de segment ST. JAMA 2005;293:427-35.

Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa tenecteplazei în combinaţie cu heparină enoxaparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracţionată în cadrul prespitalicesc: evaluarea siguranţei şi eficacităţii unui nou regim trombolitic (ASSENT) -3 PLUS trial randomizat infarct miocardic cu infarct miocardic. Circulation 2003;108:135-42.

49a. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH şi colab.: Enoxaparină versus heparină nefracţionată ca terapie cu antitrombină la pacienţii care primesc fibrinoliză pentru infarct miocardic cu supradenivelare. Proiectarea şi justificarea studiului 25 privind enoxaparina şi reperfuzia trombolizei pentru tratamentul infarctului miocardic acut-Tromboliza în infarctul miocardic 25 (ExTRACT-TIMI 25). Am Heart MJ 2005;149:217-26.

49b. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, şi colab., pentru ExTRACT-TIMI 25 Investigatorii: Enoxaparină versus heparină nefracţionată cu fibrinoliză pentru infarctul miocardic ST-elevat. N Engl J Med 2006;354:1477-88.

Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G şi colab.: Rezultate angiografice şi clinice la pacienţii cărora li s-a administrat heparină cu greutate moleculară mică versus heparină nefracţionată în infarctul miocardic cu supradenivelare ST tratată cu fibrinolitice în studiul CLARITY-TIMI 28. Circulation 2005;112:3846-54.

White H, pentru Hirulog şi Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Investigatorii studiului: anticoagularea specifică trombinei cu bivalirudină versus heparină la pacienţii care primesc terapie fibrinolitică pentru infarctul miocardic acut: studiul randomizat HERO-2. Lancet 2001;358:1855-63.

51a. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S şi colab.: Efectele fondaparinuxului asupra mortalităţii şi reinfarctului la pacienţii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST: studiu randomizat OASIS-6. JAMA 2006;295:1519-30.

51b. Califf RM: Fondaparinux în infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST: medicamentul, strategia, mediul sau toate cele de mai sus? JAMA 2006;295:1579-80.

Yusuf S, Peto R, Lewis J, şi colab: Beta blocare în timpul şi după infarctul miocardic: O prezentare generală a studiilor randomizate. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.

Grupul de cercetare MIAMI Trial. Metoprolol în infarctul miocardic acut: populaţie de pacienţi. Am J Cardiol 1985;56:10G-14G.

Primul studiu internaţional al grupului de colaborare pentru supravieţuirea infarctului: studiu randomizat cu atenolol intravenos printre 16 027 de cazuri de suspectare a infarctului miocardic acut: ISIS-1. Lancet 1986;2:57-66.

Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS şi colab.: Beta-blocare imediată versus amânată în urma terapiei trombolitice la pacienţii cu infarct miocardic acut: Rezultatele studiului II-B privind tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). Circulation 1991;83:422-37.

Pfisterer M, Cox JL, Granger CB şi colab: Utilizarea atenololului şi rezultatele clinice după tromboliza pentru infarctul miocardic acut: experienţa GUSTO-I. Utilizarea globală a streptokinazei şi a TPA (alteplazei) pentru arterele coronare ocluse. J Am Coll Cardiol 1998;32:634-40.

De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM: Întârzierea tratamentului şi mortalitatea în angioplastia primară pentru infarctul miocardic acut: Fiecare minut de întârziere contează. Tiraj 2004;109:1223-5.

Ito H, Okamura A, Iwakura K şi colab.: Modele de perfuzie miocardică legate de tromboliza în gradele de perfuzie ale infarctului miocardic după angioplastia coronariană la pacienţii cu infarct miocardic acut al peretelui anterior. Tiraj 1996; 93:1993-9.

Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC şi colab.: Mortalitatea şi tromboliza prespitalicească pentru infarctul miocardic acut:

O meta-analiză. JAMA 2000;283:2686-92.

Zeymer U, Tebbe U, Essen R şi colab., pentru ALKK-Study Group: Influenţa timpului până la tratament asupra permeabilităţii arterelor precoce legate de infarct după diferite regimuri trombolitice. Am Heart J 1999;137:34-8.

Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A şi colab., pentru compararea angioplastiei şi tromboliza prespitalicească în infarctul miocardic acut Grupul de studiu: angioplastia primară versus fibrinoliza prespitalicească în infarctul miocardic acut: un studiu randomizat. Lancet 2002;360:825-9.

Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, şi colab.: Transport pe distanţă lungă pentru angioplastia primară vs. tromboliza imediată în infarctul miocardic acut: Rezultatele finale ale studiului multicentric naţional randomizat-PRAGA-2. Eur Heart J 2003;24: 94-104.

Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S şi colab.: Impactul timpului până la tratament asupra mortalităţii după fibrinoliză prespitalicească sau angioplastie primară: Date din studiul clinic randomizat CAPTIM. Tiraj 2003;108:2851-6.

Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ şi colab., pentru anchetatorii GUSTO-I: predictori ai mortalităţii la 30 de zile în era reperfuziei pentru infarctul miocardic acut: rezultate dintr-un studiu internaţional de 41 021 de pacienţi. Tiraj 1995;91: 1659-68.

Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al: Scorul de risc TIMI pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST: un scor clinic convenabil, la noptier, pentru evaluarea riscului la prezentare: Un nPA intravenos pentru tratamentul miocardului infarctat timpuriu II substudiu. Tiraj 2000;102:2031-7.

Stone GW, Grines CL, Browne KF şi colab: Influenţa localizării infarctului miocardic acut asupra rezultatului în spital şi întârziere după angioplastia coronariană transluminală percutanată primară versus terapia cu activator de plasminogen tisular. Am J Cardiol 1996;78:19-25.

van't Hof AW, Henriques J, Ottervanger JP şi colab.: Niciun beneficiu de mortalitate al angioplastiei primare faţă de terapia trombolitică la pacienţii cu infarct miocardic nonanterior la urmărirea pe termen lung: Rezultatele studiului Zwolle [rezumat]. J Am Coll Cardiol 2003;41:369A.

Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, pentru al doilea registru naţional al infarctului miocardic: rezultatele spitaliceşti la pacienţii care se prezintă cu insuficienţă cardiacă

congestivă care complică infarctul miocardic acut: un raport de la al doilea registru naţional al infarctului miocardic (NRMI-2). J Am Coll Cardiol 2002;40:1389-94.

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG şi colab., pentru Investigatorii Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SOC): revascularizare precoce în infarctul miocardic acut complicat de şoc cardiogen. N Engl J Med 1999;341:625-34.

Kent DM, Schmid CH, Lau J, Selker HP: Este angioplastia primară pentru unii la fel de bună ca angioplastia primară pentru toţi? J Gen Intern Med 2002;17:887-94.

Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al, pentru Registrul Naţional al Investigatorilor Infarctului Miocardic 2 şi 3. Relaţia dintre volumul angioplastiei primare spitaliceşti şi mortalitatea la pacienţii cu IM acut trataţi cu angioplastie primară vs. terapie trombolitică. JAMA 2000;284: 3131-8.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL: angioplastia primară versus terapia trombolitică intravenoasă pentru infarctul miocardic acut: o revizuire cantitativă a 23 de studii randomizate. Lancet 2003;361:13-20.

Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F, pentru Zwolle Myocardial Infarct Study Group: Rezultatul angioplastiei primare pentru infarctul miocardic acut în timpul orelor de serviciu de rutină versus în afara orelor. J Am Coll Cardiol 2003; 41:2138-42.

Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al., pentru Registrul Naţional al Infarctului Miocardic 2 Investigatori: Volumul procedurilor de angioplastie primară şi supravieţuirea după infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2000;342:1573-80.

Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER: Intervenţia coronariană percutanată primară versus terapia fibrinolitică în infarctul miocardic acut: Are impact alegerea agentului fibrinolitic asupra importanţei timpului până la tratament? Am J Cardiol 2004;94:772-4.

Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J şi colab.: Timp până la tratament la pacienţii de transfer supuşi unei intervenţii coronariene percutanate primare în Statele Unite. O analiză NRMI-3/4. Tiraj 2005;111:761-67.

Simons ML, Maggioni AP, Knatterud G şi colab.: Evaluarea individuală a riscului pentru hemoragia intracraniană în timpul terapiei trombolitice. Lancet 1993;342:1523-8.

Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, et al: Hemoragia intracraniană asociată cu terapia trombolitică pentru pacienţii vârstnici cu infarct miocardic acut: Rezultatele proiectului Cooperative Cardiovascular. Stroke 2000;31:1802-11.

Investigatorii InTIME-II: NPA intravenos pentru tratamentul infarctului miocard precoce: InTIME-II, o comparaţie dublu-orb a lanoteplazei cu un singur bolus faţă de alteplază accelerată pentru tratamentul pacienţilor cu infarct miocardic acut. Eur Heart J 2000;21:2005-13.

Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Eficacitatea tratamentului trombolitic intravenos în infarctul miocardic acut. Lancet 1986;1: 397-402.

Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG şi colab: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarct. Studiul anglo-scandinav al trombolizei timpurii (ASSET). Lancet 1988;2:525-30.

Grupul de studiu AIMS: Efectele pe termen lung ale anistreplazei intravenoase în infarctul miocardic acut: Raportul final al studiului AIMS. Lancet 1990;335:427-31.

Bates ER: Revizuirea terapiei de reperfuzie în infarctul miocardic inferior. J Am Coll Cardiol. 1997;30:334-42.

White HD: Terapia trombolitică la vârstnici. Lancet 2000; 356:2028-30.

Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA şi colab.: Evacuarea neurochirurgicală a hemoragiei intracraniene după terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut: experienţa din studiul GUSTO-I. Utilizarea globală a streptokinazei şi a activatorului de plasminogen tisular (tPA) pentru arterele coronare ocluse. Am Heart J 1999;138:493-9.

Anchetatorii GUSTO: Un studiu randomizat internaţional care compară patru strategii trombolitice pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1993;329:673-82.

Utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare ocluse (GUSTO III) Investigatori: o comparaţie a reteplazei cu alteplază pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1997;337:1118-23.

Evaluarea siguranţei şi eficacităţii unui noi cercetători trombolitici: tenecteplază cu un singur bolus în comparaţie cu alteplază cu încărcare frontală în infarctul miocardic acut: studiul randomizat dublu-orb ASSENT-2. Lancet 1999;354:716-22.

Rogers WJ, Dean LS, Moore PB şi colab., pentru Alabama Registry of Myocardial Ischemia Investigators: Comparaţie între angioplastia primară versus terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 1994;74:111-8.

Fiecare NR, Parsons LS, Hlatky M şi colab., pentru investigatorii de triaj şi intervenţie pentru infarctul miocardic: o comparaţie a terapiei trombolitice cu angioplastia coronariană primară pentru infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1996;335:1253-60.

Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, et al: Experienţa clinică cu angioplastia coronariană transluminală percutanată primară în comparaţie cu alteplază (activator de plasminogen de tip ţesut recombinant) la pacienţii cu infarct miocardic acut: un raport de la al doilea registru naţional al infarctului miocardic (NRMI-2). J Am Coll Cardiol 1998;31: 1240-5.

Wilson SH, Bell MR, Rihal CS şi colab.: Reocluzia arterei infarctului după angioplastie primară, plasarea stentului şi terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Am Heart J 2001; 141:704-10.

Zhu MM, Feit A, Chadow H şi colab.: Implantarea primară de stent în comparaţie cu angioplastia primară cu balon pentru infarctul miocardic acut: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Am J Cardiol 2001;88:297-301.

Goldman LE, Eisenberg MJ: Identificarea şi managementul pacienţilor cu tromboliza eşuată după infarct miocardic acut. Ann Intern Med 2000;132:556-65.

Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al: Comparaţie randomizată a angioplastiei de salvare cu managementul conservator al pacienţilor cu eşec precoce al trombolizei pentru infarctul miocardic anterior acut. Circulation 1994;90:2280-4.

Gershlick A, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al: Rescue angioplasty after failed thrombolitic therapy for acute myocardial infarct. N Engl J Med 2005;353:2758-68.

Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K şi colab., pentru Studiul de Evaluare a Alternativelor de Reperfuzie Bavareza (BRAV) Investigatorii: Administrarea precoce de reteplase plus abciximab vs. abciximab în monoterapie la pacienţii cu infarct miocardic acut referiţi pentru intervenţie coronariană percutanată:

Un studiu randomizat controlat. JAMA 2004;291:947-54.

Fernandez-Aviles F: Studiu randomizat care compară PCI primară versus intervenţia facilitată (TNK + stenting) la pacienţii cu STEAMI (trial GRACIA-2). Prezentat la Congresul anual al Societăţii Europene de Cardiologie; 30 august - 3 septembrie 2003, Viena, Austria.

Evaluarea siguranţei şi eficacităţii unei noi strategii de tratament cu intervenţie coronariană percutanată (ASSENT-4 PCI) anchetatori: primar versus intervenţia coronariană percutanată facilitată de tenecteplază la pacienţii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (ASSENT-4 PCI): studiu randomizat. Lancet 2006;367:569-78.

Grzybowski M, Clements EA, Parsons L şi colab.: Beneficiul mortalităţii al revascularizării imediate a infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST la pacienţii cu contraindicaţii la terapia trombolitică: O analiză a propensităţii. JAMA 2003;290: 1891-8.

Wharton TP, McNamara NS, Fedele FA şi colab.: Angioplastie primară pentru tratamentul infarctului miocardic acut: experienţă la două spitale comunitare fără chirurgie cardiacă. J Am Coll Cardiol 1999;33:1257-65.

Aversano T, Aversano LT, Passamani E, şi colab., pentru Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT): Terapia trombolitică vs. intervenţia coronariană percutanată primară pentru infarctul miocardic la pacienţii care se prezintă la spitale fără chirurgie cardiacă la faţa locului: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;287:1943-51.

Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K şi colab., pentru investigatorii DANAMI-2: O comparaţie a angioplastiei coronariene cu terapia fibrinolitică în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 2003;349:733-42.

Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et al: studiu multicentric randomizat care compară transportul la angioplastia primară vs. tromboliza imediată vs strategia combinată pentru pacienţii cu infarct miocardic acut care se prezintă la un spital comunitar fără un laborator de cateterism. Studiul PRAGA. Eur Heart J 2000;21:823-31.

Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al: Comparaţie prospectivă randomizată între tromboliza, PTCA de salvare şi PTCA primară la pacienţii cu infarct miocardic extins internaţi într-un spital fără facilităţi PTCA:

Un studiu de siguranţă şi fezabilitate. Heart 1999;82:426-31.

Grines CL, Westerhausen DR, Jr., Grines LL, et al, pentru Air PAMI Study Group: Un studiu randomizat de transfer pentru angioplastia primară versus tromboliza la faţa locului la pacienţii cu infarct miocardic cu risc ridicat: studiul Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarct. J Am Coll Cardiol 2002;39:1713-9.

Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G: Transfer pentru angioplastia primară versus tromboliza imediată în infarctul miocardic acut: O meta-analiză. Tiraj 2003;108:1809-14.

Henry TD, Unger BT, Sharkey SW, et al: Design of a standardized system for transfer of patients with ST-deviation myocardial infarct for percutaneous coronarian intervention. Am Heart J 2005;150:373-84.

Braunwald E, Antman E, Beasley J, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină instabilă şi infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul Pacienţilor cu Un Management al Anginei). J Am Coll Cardiol 2002; 40:1366-74.

Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA şi colab.: Intervenţie tardivă după infarctul miocardic anterior: Efecte asupra dimensiunii, funcţiei, calităţii vieţii şi toleranţei la efort ventricular stâng: Rezultatele studiului Open Artery (Studiul TOAT). J Am Coll Cardiol 2002;40:869-76.

Sadanandan S, Buller C, Menon V, et al: The late open artery hypothesis: A decade later. Am Heart J 2001;142:411-21.

Ar trebui să intervenim după tromboliza? Grupul de studiu (SWIFT) Trial Study. Trial SWIFT de intervenţie electivă întârziată vs. tratament conservator după tromboliza cu anistreplasă în infarctul miocardic acut. BMJ 1991;302:555-60.

Dauerman HL, Sobel BE: Tratamentul sinergic al infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST cu recanalizare farmacoinvazivă. J Am Coll Cardiol 2003;42:646-51.

Zeymer U, Uebis R, Vogt A, şi colab., pentru Grupul de studiu ALKK: Comparaţie randomizată a angioplastiei coronariene transluminale percutanate şi a terapiei medicale la supravieţuitorii stabili ai infarctului miocardic acut cu boală cu un singur vas:

Un studiu al Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausarzte. Tiraj 2003;108:1324-8.

Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, şi colab: Strategie invazivă de rutină în 24 de ore de la tromboliza versus abordare conservatoare ghidată de ischemie pentru infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (GRACIA-1):

Un studiu randomizat controlat. Lancet 2004;364:1045-53.

Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM şi colab.: Efectul pretratamentului cu clopidogrel înainte de intervenţia coronariană percutanată la pacienţii cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST trataţi cu fibrinolitice: studiul PCI-CLARITY. JAMA 2005;294:1224-32.

Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, şi colab: studiu danez multicentric randomizat al tratamentului invaziv versus conservator la pacienţii cu ischemie inductibilă după tromboliza în infarct miocardic acut (DANAMI). Proces danez

în infarctul miocardic acut. Circulation 1997;96: 748-55.

Chae CU, Hennekens CH: Beta-blocante. În Hennekens CH (ed.): Studii clinice în bolile cardiovasculare: un însoţitor pentru boala cardiacă a lui Braunwald. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp. 79-94.

Latini R, Maggioni AP, Flather M şi colab: Utilizarea inhibitorilor ECA la pacienţii cu infarct miocardic: dovezi rezumate din studiile clinice. Circulation 1995;92:3132-7.

Grupul colaborativ de inhibitori ai ECA pentru infarctul miocardic: Indicaţii pentru inhibitorii ECA în tratamentul precoce al infarctului miocardic acut: Prezentare sistematică a datelor individuale de la 100.000 de pacienţi în studii randomizate. Tiraj 1998; 97:2202-12.

Flather MD, Yusuf S, Kober L, şi colab., pentru grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic: Terapia pe termen lung cu inhibitori ai ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau disfuncţie ventriculară stângă: o prezentare sistematică a datelor de la pacienţi individuali. Lancet 2000;355:1575-81.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, şi colab., pentru Valsartan în Infarctul Miocardic Acut Investigatori: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 2003;349:1893-906.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, şi colab., pentru anchetatorii şi comitetele CHARM: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolica ventriculară stângă redusă, intoleranţi la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 2003;362: 772-6.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ şi colab., pentru investigatorii studiului randomizat de evaluare a Aldactonei: efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. N Engl J Med 1999;341:709-17.

Pitt B, Remme W, Zannad F şi colab., pentru Eplerenone PostAcute Myocardial Failure Heart Failure and Survival Study Investigatori: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med 2003;348:1309-21.

Mehta SR, Yusuf S, Diaz R şi colab.: Efectul perfuziei de glucoză-insulină-potasiu asupra mortalităţii la pacienţii cu infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: studiul controlat randomizat CREATE-ECLA. JAMA 2005;293:437-46.

van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, et al: Glucoză-insulină potasiu perfuzie la pacienţii trataţi cu angioplastie primară pentru infarct miocardic acut: Studiul glucoză-insulină-potasiu: un studiu randomizat. J Am Coll Cardiol 2003;42:784-91.

Malmberg K, Ryden L, Efendic S şi colab.: Studiu randomizat al perfuziei de insulină-glucoză urmată de tratament subcutanat cu insulină la pacienţii diabetici cu infarct miocardic acut (studiu DIGAMI): Efecte asupra mortalităţii la 1 an. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.

Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Controlul glucozei şi mortalitatea la pacienţii în stare critică. JAMA 2003;290:2041-7.

Cercetătorii studiului cu magneziu în coronare (MAGIC): administrarea precoce a magneziului intravenos la pacienţii cu risc ridicat cu infarct miocardic acut în Studiul cu magneziu în coronare (MAGIC): un studiu controlat randomizat. Lancet 2002;360:1189-96.

Grupul danez de studiu privind Verapamilul în infarctul miocardic. Efectul verapamilului asupra mortalităţii şi evenimentelor majore după infarctul miocardic acut: The Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II). Am J Cardiol 1990;66:779-85.

Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG şi colab.: Diltiazem în infarctul miocardic acut tratat cu agenţi trombolitici: un studiu randomizat controlat cu placebo. Studiu incomplet de infarct al colaboratorilor europeni de cercetare care evaluează prognosticul post-tromboliza (INTERCEPT). Lancet 2000; 355:1751-6.

Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipină: creşterea mortalităţii în funcţie de doză la pacienţii cu boală coronariană. Circulation 1995;92:1326-31.

Menon V, Slater JN, White HD şi colab.: Infarct miocardic acut complicat de hipoperfuzie sistemică fără hipotensiune arterială: Raport al registrului de studii SHOCK. Am J Med 2000;108:374-80.

Hochman JS, Sleeper LA, White HD şi colab., pentru Investigatorii Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SOC). Supravieţuire de un an după revascularizare precoce pentru şoc cardiogen. JAMA 2001; 285:190-2.

Killip T, Kimball JT: Tratamentul infarctului miocardic într-o unitate de îngrijire coronariană: o experienţă de doi ani cu 250 de pacienţi. Am J Cardiol 1967;20:457-64.

Bates ER, Topol, EJ: Limitări ale terapiei de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut complicat de insuficienţă cardiacă congestivă şi şoc cardiogen. J Am Coll Cardiol 1991;18: 1077-84.

Investigatorii studiului privind eficacitatea infarctului acut al ramiprilului (AIRE): Efectul ramiprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii supravieţuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficienţă cardiacă. Lancet 1993;342:821-8.

Dargie HJ: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 2001;357:1385-90.

Hochman JS, Jaber W, Bates ER şi colab.: Angioplastie versus trombolitică pentru pacienţii care se prezintă cu insuficienţă cardiacă congestivă: concluziile substudiului GUSTO fib. J Am Coll Cardiol 1998;31:856-4.

Urban P, Stauffer JC, Bleed D şi colab.: O evaluare randomizată a revascularizării precoce pentru a trata şocul care complică infarctul miocardic acut. Studiul multicentric (elveţian) al angioplastiei pentru şoc-(S)MASH. Eur Heart J 1999;20:1030-8.

Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, et al, pentru anchetatorii SHOCK. Revascularizarea precoce este asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii vârstnici cu infarct miocardic acut complicat de şoc cardiogen: un raport din registrul studiului SHOCK. Eur Heart J 2003;24:828-37.

Dauerman HL, Goldberg RJ, Malinski M, et al: Rezultate şi revascularizare precoce pentru pacienţii cu vârsta mai mare sau egală cu 65 de ani cu şoc cardiogen. Am J Cardiol 2001;87: 844-8.

Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, şi colab: Comparaţie a impactului revascularizării percutanate de urgenţă asupra rezultatului pacienţilor >75 la cei <75 de ani cu infarct miocardic acut complicat de şoc cardiogen. Am J Cardiol 2003;91:1458-60.

Ohman EM, Nannas J, Stomel RJ, et al: Tromboliza şi contrapulsarea pentru a îmbunătăţi supravieţuirea în infarctul miocardic complicat de hipotensiune arterială şi şoc cardiogen suspectat sau insuficienţă cardiacă: Rezultatele studiului TACTICS. J Thromb Thrombolysis 2005;19:33-9.

Berger PB, Ryan TJ: Infarct miocardic inferior: subgrupuri cu risc ridicat. Circulation 1990;81:401-11.

Zehender M, Kasper W, Kauder E, et al: H. Infarctul ventricular drept ca predictor independent de prognostic după infarctul miocardic inferior acut. N Engl J Med 1993; 328:981-8.

Jacobs AK, Leopold JA, Bates E şi colab.: Şocul cardiogen cauzat de infarctul ventricular drept: un raport din registrul ŞOC. J Am Coll Cardiol 2003;41:1273-9.

Andersen HR, Falk E, Nielsen D: Infarctul ventricular drept: frecvenţa, dimensiunea şi topografia în boala coronariană:

Un studiu prospectiv cuprinzând 107 autopsii consecutive de la o unitate de îngrijire coronariană. J Am Coll Cardiol 1987;10:1223-32.

Lee FA: Hemodinamica ventriculului drept în stări normale şi de boală. Cardiol Clin 1992;10:59-67.

Cross CE: presiunea ventriculară dreaptă şi fluxul coronarian. Am J Physiol 1962;202:12-16.

Goldstein JA, Vlahakes GJ, Verrier ED şi colab.: Rolul disfuncţiei sistolice ventriculare drepte şi al presiunii intrapericardice crescute în geneza debitului scăzut în infarctul ventricular drept experimental. Circulation 1982;65:513-22.

Ferguson JJ, Diver DJ, Boldt M, Pasternak RC: Semnificaţia hipotensiunii induse de nitroglicerină cu infarct miocardic acut peretelui inferior. Am J Cardiol 1989;64:311-4.

Goldstein JA, Tweddell JS, Barzilai B şi colab.: Importanţa funcţiei ventriculare stângi şi a interacţiunii ventriculare sistolice la performanţa ventriculului drept în timpul ischemiei acute a inimii drepte. J Am Coll Cardiol 1992;19:704-11.

Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL şi colab: Determinanţi ai compromisului hemodinamic cu infarct ventricular drept sever. Circulation 1990;82:359-68.

Dell'Italia LJ, Starling MR, O'Rourke RA: Examen fizic pentru excluderea infarctului ventricular drept important hemodinamic. Ann Intern Med 1983;99:608-11.

Dell'Italia LJ, Starling MR, Crawford MH şi colab.: Infarctul ventricular drept: Identificarea prin măsurători hemodinamice înainte şi după încărcarea volumului şi corelarea cu tehnici neinvazive. J Am Coll Cardiol 1984;4:931-9.

Robalino BD, Whitlow PL, Underwood DA, Salcedo EE: Manifestări electrocardiografice ale infarctului ventricular drept. Am Heart J 1989;118:138-44.

Braat SH, Brugada P, de Zwaan C şi colab.: Valoarea electrocardiogramei în diagnosticarea implicării ventriculare drepte la pacienţii cu infarct miocardic acut al peretelui inferior. Br Heart J 1983;49:368-72.

Manno BV, Bemis CE, Carver J, Mintz GS: Infarct ventricular drept complicat de şunt dreapta la stânga. J Am Coll Cardiol 1983;1:554-7.

Dell'Italia LJ, Starling MR, Blumhardt R şi colab.: Efecte comparative ale încărcării de volum, dobutamina şi nitroprusiatul la pacienţii cu infarct ventricular drept predominant. Circulation 1985;72:1327-35.

Braat SH, de Zwaan C, Brugada P, şi colab: Implicarea ventriculului drept cu infarct miocardic acut al peretelui inferior identifică un risc ridicat de a dezvolta tulburări de conducere nodale atrioventriculare. Am Heart J 1984;107:1183-7.

Love JC, Haffajee CI, Gore JM, Alpert JS: Reversibilitatea hipotensiunii şi şocului prin stimularea atrială sau atrioventriculară secvenţială la pacienţii cu infarct ventricular drept. Am Heart J 1984;108:5-13.

Lamas GA, Mitchell GF, Flaker GC şi colab., pentru investigatorii de supravieţuire şi mărire ventriculară: Semnificaţia clinică a insuficienţei mitrale după infarctul miocardic acut. Circulation 1997;96:827-33.

Byrne JG, Aranki SF, Cohn LH: Repararea versus înlocuirea valvei mitrale pentru tratarea insuficienţei mitrale ischemice severe. Coron Artery Dis 2000;11:31-3.

Tepe NA, Edmunds LH: Operaţie pentru insuficienţă mitrală acută postinfarct şi şoc cardiogen. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:525-30.

Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, et al: şoc cardiogen datorat insuficienţei mitrale severe acute care complică infarctul miocardic acut: un raport din Registrul de studii SHOCK. Ar trebui să folosim şoc cardiogenic coronarieni oclusi revascularizaţi în mod emergent? J Am Coll Cardiol 2000;36: 1104-9.

Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, şi colab., pentru GUSTO—(Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Investigatorii studiului: Factori de risc, modele angiografice şi rezultate la pacienţii cu defect septal ventricular care complică infarctul miocardic acut. Circulation 2000;101:27-32.

Menon V, Webb JG, Hillis LD, et al: Rezultatul şi profilul rupturii septului ventricular cu şoc cardiogen după infarctul miocardic: Un raport din Registrul de studii SHOCK. Ar trebui să revascularizăm în mod emergent coronarele ocluse în şoc cardiogen? J Am Coll Cardiol 2000;36:1110-6.

Becker RC, Gore JM, Lambrew C şi colab.: O vedere compozită a rupturii cardiace în Registrul Naţional al Infarctului Miocardic al Statelor Unite. J Am Coll Cardiol 1996;27:1321-6.

Honan MB, Harrell FE, Reimer KA şi colab.: Ruptură cardiacă, mortalitate şi momentul terapiei trombolitice: O metaanaliză. J Am Coll Cardiol 1990;16:359-67.

McMullan MH, Maples MD, Kilgore TL, Hindman SH: Experienţă chirurgicală cu ruptura peretelui liber al ventriculului stâng. Ann Thorac Surg 2001;71:1894-8, discuţia 1.

Slater J, Brown RJ, Antonelli TA şi colab.: şoc cardiogen datorat rupturii sau tamponării peretelui liber cardiac după infarctul miocardic acut: un raport din Registrul de studii SHOCK. Ar trebui să revascularizăm urgent coronarele ocluse pentru șoc cardiogen? J Am Coll Cardiol 2000;36:1117-22.

Ohara K: Strategia chirurgicală actuală pentru anevrismul ventricular stâng post-infarct: de la anevrismectomia liniară la operaţia Dor. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2000;6:289-94.

Mahr NC, Valdes A, Lamas G: Utilizarea glucagonului pentru toxicitatea acută a diltiazemului intravenos. Am J Cardiol 1997;79:1570-1.

Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 actualizare ghid pentru implantarea de stimulatoare cardiace şi dispozitive antiaritmice: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul ACC/AHA/NASPE pentru a actualiza Ghidul Pacemaker1998). J Am Coll Cardiol 2002;40:1703-19.

Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C, pentru Grupul de studiu de evaluare cardiacă TRAndolapril (TRACE): Apariţia şi semnificaţia prognostică a fibrilaţiei atriale/-flutter după infarct miocardic acut. Eur Heart J 1999;20:748-54.

Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al: Incidenţa şi semnificaţia prognostică a fibrilaţiei atriale în infarctul miocardic acut: datele GISSI-3. Heart 2001;86:527-32.

Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, pentru Grupul de studiu SPRINT: Prognosticul pe termen lung al pacienţilor cu fibrilaţie atrială paroxistică care complică infarctul miocardic acut. Eur Heart J 1992;13:45-50.

Dahl CF, Ewy GA, Warner ED, Thomas ED: Necroza miocardică de la contrașoc de curent continuu: Efectul dimensiunii electrodului cu palete şi intervalul de timp dintre descărcări. Circulation 1974;50:956-61.

Campbell RW, Murray A, Julian DG: Aritmii ventriculare în primele 12 ore de infarct miocardic acut: studiu de istorie naturală. Br Heart J 1981;46:351-7.

Ornato JP, Peberdy MA, Tadler SC, Strobos NC: Factori asociaţi cu apariţia stopului cardiac în timpul spitalizării pentru infarct miocardic acut în al doilea Registrul naţional al infarctului miocardic în Resuscitarea SUA 2001;48:117-23.

Antman EM, Berlin JA: Scăderea incidenţei fibrilaţiei ventriculare în infarctul miocardic: Implicaţii pentru utilizarea profilactică a lidocainei. Circulation 1992;86:764-73.

Thompson CA, Yarzebski J, Goldberg RJ, şi colab: Modificări în timp în incidenţa şi ratele de letalitate ale fibrilaţiei ventriculare primare care complică infarctul miocardic acut: perspective din studiul Worcester Heart Attack. Am Heart J 2000;139:1014-21.

Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, pentru investigatorii principali ai studiului SPRINT. Prognosticul infarctului miocardic acut complicat de fibrilaţie ventriculară primară. Am J Cardiol 1990;66:1208-11.

MacMahon S, Collins R, Peto R şi colab: Efectele lidocainei profilactice în infarctul miocardic acut suspectat: o prezentare generală a rezultatelor din studiile randomizate, controlate. JAMA 1988;260:1910-6.

Alexander JH, Granger CB, Sadowski Z, şi colab., pentru anchetatorii GUSTO-I şi GUSTO-IIb: Utilizarea profilactică a lidocainei în infarctul miocardic acut: Incidenţa şi rezultatele a două studii internaţionale. Am Heart J 1999;137:799-805.

Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, şi colab: The Goteborg metoprolol trial: Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarct. Circulation 1983;67:I26-32.

Asociaţia Americană a Inimii, în colaborare cu Comitetul Internaţional de Legătură pentru Resuscitare: Ghid 2000 pentru Resuscitare Cardiopulmonară şi Îngrijire Cardiovasculară de Urgenţă: Partea 6: Suport avansat de viaţă cardiovasculară: Secţiunea 5: Farmacologie I: Agenţi pentru aritmii. Tiraj 2000;102:I112-28.

Investigatorii antiaritmic versus defibrilatoare implantabile (AVID): o comparaţie a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din aritmii ventriculare aproape fatale. N Engl J Med 1997;337: 1576-83.

Siebels J, Kuck KH: Defibrilatorul cardioverter implantabil în comparaţie cu tratamentul medicamentos antiaritmic la supravieţuitorii stopului cardiac (Studiul de stop cardiac Hamburg). Am Heart J 1994;127:1139-44.

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian implantable defibrilator study (CIDS): Un studiu randomizat al defibrilatorului cardioverter implantabil împotriva amiodaronei. Circulation 2000;101:1297-302.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS şi colab., pentru investigatorii studiului de implantare a defibrilatorului automat multicentric: Supravieţuirea îmbunătăţită cu un defibrilator implantat la pacienţii cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. N Engl J Med 1996;335:1933-40.

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD şi colab., pentru investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută. Un studiu randomizat al prevenirii morţii subite la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 1999;341:1882-90.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ şi colab., pentru investigatorii studiului II privind implantarea defibrilatorului automat multicentric: implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţiune de ejecţie redusă. N Engl J Med 2002;346:877-83.

195a. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death — Rezumat executiv: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force şi al Comitetului European de Ghid de Management al Pacienţilor cu Ghid de Management al Societăţii Europene de Cardiologie cu Aritmii ventriculare şi prevenirea morţii subite cardiace): Dezvoltat în colaborare cu Asociaţia Europeană pentru Ritmul Inimii şi Societatea pentru Ritmul Inimii. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1064-1108.

Ohman EM, Califf RM, Topol EJ şi colab., pentru Grupul de studiu TAMI: Consecinţe ale reocluziei după terapia de reperfuzie cu succes în infarctul miocardic acut. Circulation 1990;82:781-91.

Gibson CM, Karha J, Murphy SA şi colab., pentru Grupul de studiu TIMI: Rezultate clinice timpurii şi pe termen lung asociate cu reinfarctul după administrarea fibrinolitică în tromboliza în studiile de infarct miocardic. J Am Coll Cardiol 2003;42:7-16.

Tofler GH, Muller JE, Stone PH şi colab.: Pericardita în infarctul miocardic acut: Caracterizare şi semnificaţie clinică. Am Heart J 1989;117:86-92.

Wall TC, Califf RM, Harrelson-Woodlief L, şi colab., pentru Grupul de studiu TAMI: Utilitatea unei frecări pericardice după terapia trombolitică în timpul infarctului miocardic acut în prezicerea cantităţii de leziuni miocardice. Am J Cardiol 1990;66:1418-21.

Shahar A, Hod H, Barabash GM, et al: Dispariţia unui sindrom: sindromul Dressler în era trombolizei. Cardiology 1994;85:255-8.

Berman J, Haffajee CI, Alpert JS: Terapia pericarditei simptomatice după infarctul miocardic: studii retrospective şi prospective ale aspirinei, indometacinei, prednisonului şi rezoluţiei spontane. Am Heart J 1981;101:750-3.

Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J, et al: Tratamentul colchicinei pentru pericardita recurentă: un deceniu de experienţă. Circulation 1998;97:2183-5.

Bulkley BH, Roberts WC: Terapia cu steroizi în timpul infarctului miocardic acut: o cauză a vindecării întârziate şi a anevrismului ventricular. Am J Med 1974;56:244-50.

Tanne D, Gottlieb S, Hod H, şi colab., pentru Trialul Israeli Nifedipină de Prevenire Secundară (SPRINT) şi Grupurile de Sondaj Trombolitic israelian: Incidenţa şi mortalitatea prin accident vascular cerebral precoce asociat cu infarctul miocardic acut în era pretrombolitică şi trombolitică.

J Am Coll Cardiol 1997;30:1484-90.

Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA şi colab.: Factori de risc pentru accidentul vascular cerebral nehemoragic în spital la pacienţii cu infarct miocardic acut trataţi cu tromboliza: Rezultatele de la GUSTO-I. Circulation 1998;97:757-64.

Gore JM, Granger CB, Simoons ML şi colab.: Accident vascular cerebral după tromboliza: mortalitate şi rezultate funcţionale în studiul GUSTO-I. Utilizarea globală a strategiilor de deschidere a arterelor coronare ocluse. Circulation 1995;92:2811-8.

Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B: Accident vascular cerebral ischemic după infarct miocardic acut: un studiu bazat pe populaţie. AVC 1997; 28:762-7.

Sloan MA, Price TR, Terrin ML şi colab.: Infarctul cerebral ischemic după terapia cu rt-PA şi heparină pentru infarctul miocardic acut: experienţa combinată a studiului clinic TIMI-II şi a studiului clinic randomizat. Stroke 1997;28:1107-14.

Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al., pentru Clopidogrel versus Aspirina la pacientii cu risc de evenimente ischemice Investigatori: Beneficiul clopidogrelului fata de aspirina este amplificat la pacientii cu antecedente de evenimente ischemice. Stroke 2004;35: 528-32.

Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD şi colab.: O meta-analiză care compară heparinele cu greutate moleculară mică cu heparina nefracţionată în tratamentul tromboembolismului venos: examinarea unor întrebări fără răspuns privind locaţia tratamentului, tipul de produs şi frecvenţa de dozare. Arch Intern Med 2000;160:181-188.

Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL: Ghidul Fundaţiei American Heart Association/Colegiul American de Cardiologie pentru terapia cu warfarină. Circulation 2003;107:1692-711.

Boden WE: Este timpul să reevaluăm momentul optim al intervenţiei chirurgicale de bypass coronarian după infarctul miocardic acut? Am J Cardiol 2002;90:35-8.

Gersh BJ, Chesebro JH, Braunwald E şi colab.: Chirurgia grefă de bypass a arterei coronare după terapia trombolitică în Trialul Tromboliza în infarctul miocardic, Faza II (TIMI II). J Am Coll Cardiol 1995;25:395-402.

Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA 2004 actualizare ghid pentru chirurgia de bypass coronarian: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a Ghidurilor din 1999 pentru chirurgia de bypass coronarian). Tiraj 2004;110:e340-437.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru testarea efort: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitet on Exercise Testing). 2002. Disponibil la: http://www.acc.org/clinical/guidelines/exercice/exercice_clean.pdf. Accesat la 4 ianuarie 2004.

Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB şi colab.: Valoarea ecocardiografiei bidimensionale timpurii la pacienţii cu infarct miocardic acut. Am J Cardiol 1982;49:1110-9.

Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C şi colab: Rolul ecocardiografiei bidimensionale în predicţia complicaţiilor în spital după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1984;4: 1080-7.

Brown KA, Heller GV, Landin RS şi colab.: Imagistica tomografică computerizată cu emisie de un singur foton de dipiridamol (99m) Tc-sestamibi la 2 până la 4 zile după infarctul miocardic acut prezice evenimente cardiace în spital şi după externare: comparaţie cu imagistica de efort submaximal. Tiraj 1999;100:2060-6.

Grupul de cercetare multicentric postinfarct. Stratificarea riscului şi supravieţuirea după infarctul miocardic. N Engl J Med 1983;309:331-6.

White HD, Norris RM, Brown MA şi colab.: Volumul end-sistolic al ventriculului stâng ca determinant major al supravieţuirii după recuperarea după infarctul miocardic. Circulation 1987;76: 44-51.

Rahimtoola SH: Miocardul hibernant. Am Heart J 1989;117:211-21.

Braunwald E, Kloner RA: Miocardul uluit: disfuncţie ventriculară postischemică prelungită. Circulation 1982;66:1146-9.

Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE: Testarea viabilităţii miocardice şi impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienţii cu boală coronariană şi disfuncţie ventriculară stângă: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol 2002;39:1151-8.

Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, şi colab.: Precizia tehnicilor disponibile în prezent pentru predicţia recuperării funcţionale după revascularizare la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă din cauza bolii coronariene cronice: comparaţie a datelor reunite. J Am Coll Cardiol 1997;30:1451-60.

Beek AM, Kuhl HP, Bondarenko O şi colab.: Imagistica prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu contrast întârziat pentru predicţia îmbunătăţirii funcţionale regionale după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol 2003;42:895-901.

Topol EJ, Califf RM, George BS şi colab.: Un studiu randomizat de angioplastie electivă imediată versus întârziată după activatorul de plasminogen tisular intravenos în infarctul miocardic acut. N Engl J Med 1987;317:581-8.

Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al: Tromboliza cu activator tisular de plasminogen în infarctul miocardic acut: Niciun beneficiu suplimentar de la angioplastia coronariană percutanată imediată. Lancet 1988;1:197-203.

Ar trebui să intervenim după tromboliza? (SWIFT) Trial Study Group: Trial SWIFT de intervenţie electivă întârziată vs. tratament conservator după tromboliza cu anistreplază în infarctul miocardic acut. BMJ 1991;302:555-60.

Barbash GI, Roth A, Hod H şi colab.: Studiu controlat randomizat al angiografiei şi angioplastiei tardive în spital versus managementul conservator după tratamentul cu activator de plasminogen recombinant de tip ţesut în infarctul miocardic acut. Am J Cardiol 1990;66:538-45.

Rogers WJ, Baim DS, Gore JM şi colab.: Comparaţie a strategiilor invazive imediate, invazive întârziate şi conservatoare după activatorul de plasminogen de tip ţesut: Rezultatele studiului de fază II-A de tromboliza în infarctul miocardic (TIMI). Circulation 1990;81:1457-76.

Hohnloser SH, Franck P, Klingenheben T şi colab.: Arteră deschisă de infarct, potenţiale tardive şi alţi factori de prognostic la pacienţii după infarct miocardic acut în era trombolitică:

Un proces prospectiv. Circulation 1994;90:1747-56.

La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI şi colab., pentru ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarct) Investigatorii: Sensibilitatea baroreflexă şi variabilitatea ritmului cardiac în predicţia mortalităţii cardiace totale după infarctul miocardic. Lancet 1998;351:478-84.

Farrell TG, Paul V, Cripps TR şi colab: Sensibilitatea baroreflexă şi corelaţiile electrofiziologice la pacienţii după infarct miocardic acut. Circulation 1991;83:945-52.

Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP şi colab.: O comparaţie a alternanţilor de unde T, electrocardiografie medie a semnalului şi stimulare ventriculară programată pentru stratificarea riscului de aritmie. J Am Coll Cardiol 2000;36:2247-53.

Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A: Moarte subită cardiacă: Epidemiologie, risc tranzitoriu şi evaluare a intervenţiei. Ann Intern Med 1993;119:1187-97.

Barry J, Mead K, Nabel EG şi colab.: Efectul fumatului asupra activităţii bolii cardiace ischemice. JAMA 1989;261:398-402.

Burling TA, Singleton EG, Bigelow GE şi colab.: Fumatul după infarct miocardic: O revizuire critică a literaturii. Health Psychol 1984;3:83-96.

Glover ED, Glover PN, Payne TJ: Tratarea dependenţei de nicotină. Am J Med Sci 2003;326:183-6.

Studiu de protecţie a inimii Grup de colaborare: MRC/BHF Studiu de protecţie a inimii privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20.536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2002;360:7-22.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH şi colab: Comparaţie între scăderea lipidelor intensivă şi moderată cu statine după sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2004;350:1562-4.

Baigent C, Keech A, Kearney PM şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa tratamentului pentru scăderea colesterolului: meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de participanţi în 14 studii randomizate cu statine. Lancet 2005;366:1267-78.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D şi colab., pentru Grupul de studiu al studiului de intervenţie cu lipoproteine de înaltă densitate a colesterolului pentru afacerile veteranilor: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbaţii cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. N Engl J Med 1999;341:410-8.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA şi colab., pentru investigatorii studiului privind colesterolul şi evenimentele recurente: efectul pravastatinei asupra evenimentelor coronariene după infarct miocardic la pacienţii cu niveluri medii de colesterol. N Engl J Med 1996;335:1001-9.

Aronow HD, Novaro GM, Lauer MS şi colab.: Iniţierea în spital a terapiei hipolipemiante după intervenţia coronariană ca predictor al utilizării pe termen lung: o analiză a propensităţii. Arch Intern Med 2003;163:2576-82.

JNC 7: Al şaptelea raport al Comitetului Naţional Comun pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea şi Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC 7): Resetarea pânzelor hipertensiunii. Hipertensiune arterială 2003;41:1178-9.

Malmberg K, Ryden L, Efendic S şi colab.: Studiu randomizat al perfuziei de insulină-glucoză urmată de tratament subcutanat cu insulină la pacienţii diabetici cu infarct miocardic acut (studiu DIGAMI): Efecte asupra mortalităţii la 1 an. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.

Investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra mortalităţii şi dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici cu fracţiuni de ejecţie ventriculare stângi reduse. N Engl J Med 1992;327:685-91.

Nesto RW, Bell D, Bonow RO şi colab: Utilizarea tiazolidindionei, retenţia de lichide şi insuficienţa cardiacă congestivă: o declaraţie de consens de la Asociaţia Americană a Inimii şi Asociaţia Americană de Diabet. Circulation 2003;108:2941-8.

MacDonald TM, Wei L: Efectul ibuprofenului asupra efectului cardioprotector al aspirinei. Lancet 2003;361:573-4.

Kurth T, Glynn RJ, Walker AM şi colab: Inhibarea beneficiilor clinice ale aspirinei la primul infarct miocardic de către medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene. Tiraj 2003;108:1191-5.

Comitetul de conducere CAPRIE: un studiu randomizat, orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienţii cu risc de evenimente ischemice (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-39.

Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K: Beta-blocante în insuficienţa cardiacă cronică. Tiraj 2003;107:1570-5.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA şi colab., pentru investigatorii studiului privind colesterolul şi evenimentele recurente: efectul pravastatinei asupra evenimentelor coronariene după infarct miocardic la pacienţii cu niveluri medii de colesterol. N Engl J Med 1996; 335:1001-9.

Grupul de studiu Intervenţia pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică (LIPID): Prevenirea evenimentelor cardiovasculare şi a decesului cu pravastatina la pacienţii cu boală coronariană şi o gamă largă de niveluri iniţiale de colesterol. N Engl J Med 1998;339:1349-57.

Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA şi colab: Meta-analiză a studiilor privind rezultatele cardiovasculare care compară terapia intensivă cu statine moderată. 2006;48:438-45.

Latini R, Maggioni AP, Flather M şi colab: Utilizarea inhibitorilor ECA la pacienţii cu infarct miocardic: dovezi rezumate din studiile clinice. Circulation 1995;92:3132-7.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L şi colab., pentru investigatorii SAVE: Efectul captoprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic: Rezultatele studiului de supravieţuire şi mărire ventriculară. N Engl J Med 1992;327:669-77.

Investigatorii studiului privind eficacitatea infarctului acut al ramiprilului (AIRE): Efectul ramiprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii supravieţuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficienţă cardiacă. Lancet 1993;342:821-8.

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, şi colab., pentru Grupul de studiu de evaluare cardiacă a trandolaprilului (TRACE):

Un studiu clinic al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei trandolapril la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med 1995;333: 1670-6.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al., pentru Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc ridicat. N Engl J Med 2000;342:145-53.

Fox KM, pentru studiul european privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril în boala coronariană stabilă Investigatori: Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană stabilă: studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (studiul EUROPA). Lancet 2003;362: 782-8.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, şi colab., pentru Valsartan în Infarctul Miocardic Acut Investigatori: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 2003;349:1893-906.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, şi colab., pentru anchetatorii şi comitetele CHARM: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolica ventriculară stângă redusă, intoleranţi la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 2003;362: 772-6.

Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al: Aspirina plus cumarină versus aspirină singură în prevenirea reocluziei după fibrinoliză pentru infarctul miocardic acut: Rezultatele antitromboticelor în prevenirea reocluziei în tromboliza coronariană (APRICOT)-2 Trial. Tiraj 2002;106:659-65.

Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al: Warfarină, aspirină sau ambele după infarct miocardic. N Engl J Med 2002;347: 969-74.

Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Terapia anticoagulante în fibrilaţia atrială în combinaţie cu infarctul miocardic acut influenţează rezultatul pe termen lung:

Un studiu de cohortă prospectiv din Registrul de informaţii şi cunoştinţe despre admiterea suedeze la terapie intensivă cardiacă (RIKS-HIA). Circulation 2005;112:3225-31.

Kushner FG, Antman EM: Anticoagularea orală pentru fibrilaţia atrială după infarct miocardic cu supradenivelare de ST: noi dovezi pentru a ghida practica clinică. Tiraj 2005;112: 3212-14.

Hulley S, Grady D, Bush T şi colab., pentru Grupul de cercetare al studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS): Studiu randomizat cu estrogen plus progesteron pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. JAMA 1998;280:605-13.

Grady D, Herrington D, Bittner V şi colab., pentru Grupul de cercetare HERS: Rezultatele bolilor cardiovasculare pe parcursul a 6,8 ani de terapie hormonală: Urmărirea studiului de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progestinului (HERS II). JAMA 2002;288: 49-57.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL şi colab., pentru Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Riscurile şi beneficiile estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: Principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative. JAMA 2002; 288:321-33.

Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardic. Suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi vitamina E după infarct miocardic: Rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Lancet 1999;354:447-55.

Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al: Lipsa efectului suplimentării pe termen lung cu beta-caroten asupra incidenţei neoplasmelor maligne şi a bolilor cardiovasculare. N Engl J Med 1996;334:1145-9.

Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al: AHA science advisory: Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: Benefits, ratione, safety, and

prescription: Un advisory from Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Document de poziție aprobat de Colegiul American de Medicină Sportivă. Tiraj 2000;101: 828-33.

Balady GJ, Ades PA, Comoss P și colab: Componentele de bază ale programelor de reabilitare cardiacă/prevenție secundară:

O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Asociația Americană a Inimii și Grupul de Scriere al Asociației Americane de Reabilitare Cardiovasculară și Pulmonară. Circulation 2000;102:1069-73.

Investigatorii ENRICHD: Intervenția studiului pentru îmbunătățirea recuperării în boala coronariană (ENRICHD): justificare și proiectare. Psychosom Med 2001;63:747-55.

Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, și colab., pentru Grupul de studiu randomizat privind atacul de cord cu sertralină antidepresivă (SADHART): Influența depresiei și efectul tratamentului cu sertralină asupra calității vieții după spitalizare pentru sindrom coronarian acut. Am J Cardiol 2003;92:1271-6.

Angina cronică stabilă

David E. Newby și Keith AA

CUPRINS CAPITOLUL

Epidemiologie 290

Istoria naturală 290

Evaluare și Investigare

290

Intervenții terapeutice Potențiale terapii viitoare

293

308

Angina pectorală stabilă sau previzibilă la efort apare nu numai în cazul unei stenoze aterosclerotice fixe, ci şi în alte afecţiuni, cum ar fi stenoza aortică, prolapsul valvei mitrale şi cardiomiopatia hipertrofică. În acest capitol, discutăm angina pectorală cronică stabilă în principal în legătură cu ateromul coronarian obstructiv. Cu toate acestea, trebuie recunoscut faptul că există alte forme de angină pectorală (Tabelul 12-1) şi că poate apărea vasospasmul asociat cu plăci ateromatoase neobstructive.

EPIDEMIOLOGIE

Ateroscleroza coronariană este asociată cu mulţi factori de risc, cum ar fi fumatul, hiperlipidemia, antecedentele familiale, hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat (vezi capitolul 9).1 Prevalenţa şi extinderea ateromului coronarian şi a anginei pectorale cresc cu vârsta şi au o preponderenţă masculină. Caraibe comparativ cu albii.3

Epidemiologia bolii coronariene şi a anginei pectorale se schimbă. În unele regiuni ale lumii, cum ar fi America de Nord, Europa de Vest, Japonia şi Australia, incidenţa, ratele mortalităţii şi decesele în spitale sunt în scădere4, deşi prevalenţa generală a bolii coronariene este în continuare în creştere, în concordanţă cu îmbătrânirea populaţiei. Cu toate acestea, Europa de Est, în special, se confruntă cu rate în creştere ale bolii coronariene şi ratele de mortalitate asociate.

ISTORIE NATURALĂ

Angina pectorală duce la o morbiditate substanţială. La două treimi dintre pacienţi, angina are efecte semnificative asupra capacităţii de a lucra şi de a întreprinde activităţi recreative, sexuale şi alte activităţi zilnice. În medie, un pacient cu angină pectorală va consulta un medic primar de două sau trei ori pe an. Complicaţiile anginei pectorale sunt în parte legate de amploarea şi severitatea bolii coronariene şi includ IM, insuficienţă cardiacă congestivă, aritmii şi moarte subită cardiacă. În general, pacienţii cu angină pectorală stabilă au un risc de 2,5% până la 5% de deces sau infarct miocardic (IM) nefatal în fiecare an5,6.

Probabilitatea susţinerii unui IM acut creşte odată cu severitatea şi amploarea implicării ateromatoase a arterelor coronare (Fig. 12-1). În plus, funcţia ventriculară stângă şi frecvenţa şi severitatea anginei pectorale (Fig. 12-2 şi 12-3), precum şi datele demografice precum vârsta şi sexul, toate influenţează riscul de IM7,8.

EVALUARE ŞI INVESTIGARE

Evaluare clinică

La pacienţii cu angină cronică stabilă, episoadele de angină sunt de obicei iniţiate la niveluri consistente de stres fizic şi dispar prompt odată cu încetarea activităţii (Tabelul 12-2). Agravarea anginei provocate de efort progresiv mai mic, pe o perioadă scurtă de timp, culminând adesea cu durere în repaus, indică o angină instabilă (vezi capitolul 10).

Probabilitatea bolii coronariene ca factor etiologic în prezenţa durerii toracice este crescută de prezenţa factorilor de risc stabiliţi. Dincolo de stigmate de hiperlipidemie (rare) sau semne de boală vasculară ateromatoasă periferică, de obicei nu există semne fizice de angină. Cu toate acestea, pacienţii trebuie examinaţi pentru semne ale altor cauze posibile ale durerii toracice anginoase, cum ar fi stenoza aortică şi cardiomiopatia obstructivă hipertrofică.

Stratificarea riscurilor

Indicatori clinici

Există o serie de indicatori clinici care identifică pacienţii care prezintă un risc relativ ridicat pentru evenimente clinice (Tabelul 12-3 şi Fig. 12-4). Prin urmare, pragul pentru luarea în considerare a angiografiei coronariene ar trebui să fie mai mic la pacienţii cu risc crescut decât la cei care sunt luaţi în considerare doar pe baza simptomelor lor. Lista indicatorilor cu risc ridicat din Tabelul 12-3 nu este cuprinzătoare, dar încorporează principalii factori care determină riscul.

Evaluare neinvazivă

Electrocardiograma de repaus

O electrocardiogramă de repaus (ECG) trebuie înregistrată întotdeauna ca parte a evaluării diagnostice a pacienţilor cu angină cronică stabilă. (ECG-ul de repaus poate fi util şi pentru

Tabelul 12-1 Cauzele durerii toracice anginoase care nu sunt atribuibile unei stenoze ateromatoase fixe a arterei coronare

Tabelul 12-2 Clasificarea funcţională a Societăţii Canadei de Cardiovasculară a anginei pectorale stabile

Clasa 1 Activitatea fizică obişnuită, cum ar fi mersul pe jos şi urcatul scărilor, nu provoacă angină. Angina pectorală cu efort intens, rapid sau prelungit la locul de muncă sau de recreere.

Clasa 2 Uşoară limitare a activităţii obişnuite. Mersul sau urcatul rapid pe scări, mersul în deal, mersul pe jos sau urcarea scărilor după mese, în frig, în vânt sau când se află sub stres emoţional, sau numai în câteva ore după trezire. Mersul a mai mult de două blocuri la nivel şi urcarea mai multor etape de scări obişnuite într-un ritm normal şi în condiţii normale.

Clasa 3 Limitare marcată a activităţii fizice obişnuite. Mersul cu unul sau două blocuri la nivel şi escaladarea mai multor zboruri în condiţii normale.

Clasa 4 Incapacitatea de a desfasura orice activitate fizica fara disconfort (sindromul anginos poate fi prezent in repaus).

De la Cox J, Naylor CD: Scala de clasificare a Societăţii Cardiovasculare Canadiene pentru angina pectorală: Este timpul pentru perfecţionări? Ann Intern Med 1992;117:677.

<50 50-69 70-89 90-98 99-100

Procent maxim de stenoză a arterei coronare Figura 12-1 Risc de trei ani de infarct miocardic anterior, în funcţie de numărul (sus) şi severitatea (jos; medie ± 95% interval de încredere) stenozelor de arteră coronară în artera coronară descendentă anterioară stângă. (Date de la Ellis S, Alderman E, Cain K, şi colab.: Predicţia riscului de infarct miocardic anterior prin severitatea leziunii şi metoda de măsurare a stenozelor în distribuţia coronariană descendentă anterioară stângă: studiu CASS Registry. J Am Coll Cardiol 1988;11:908.)

ajustarea terapiei medicale, de exemplu, titrarea dozei de P-blocant). Deşi sensibilitatea ECG este scăzută pentru diagnosticul de cardiopatie ischemică – normal la aproape jumătate dintre pacienţii care se prezintă cu boală cardiacă ischemică9 – acesta oferă informaţii de prognostic. Depresia segmentului ST în repaus prezice o probabilitate crescută de infarct miocardic ulterior şi deces.10 Pacienţii cu dovezi ale unor anomalii anterioare ale IM sau ST-T fără IM transmural cu undă Q au o rată de supravieţuire redusă.11,12.

Tabelul 12-3 Indicatori clinici de prognostic advers la pacienţii cu angină cronică stabilă

Infarct miocardic anterior

Episod recent de angină instabilă sau angină stabilă cu debut nou

Insuficienţă cardiacă coexistentă sau dovezi de disfuncţie ventriculară stângă

Factori de risc coexistenţi pentru boala coronariană, cum ar fi hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat

Vârsta – probabilitatea decesului sau a unui eveniment ischemic nefatal creşte odată cu vârsta

Istoric familial – predictor independent al morţii

Modelul simptomelor anginoase - angina pectorală repaus este asociată cu un risc redus de deces şi evenimente ischemice cardiace

Electrocardiograma de efort

Testarea de efort este de obicei efectuată din două motive principale: diagnosticul de cardiopatie ischemică şi o evaluare a prognosticului. Este un test de screening nepotrivit pentru boala cardiacă ischemică atunci când este utilizat izolat. Într-o populaţie

Angină pectorală uşoară şi rare Angină pectorală frecventă severă

Figura 12-2 Rata de supravieţuire fără infarct la doi ani a pacienţilor cu angină pectorală în funcţie de frecvenţa anginei, gradul bolii coronariene şi funcţia ventriculară stângă (fracţia de ejecţie: normală, >50%; anormală, <50%). (Date de la Califf RM, Mark DB, Harrell FE, et al: Importanţa măsurilor clinice ale ischemiei în prognosticul pacienţilor cu boală coronariană documentată. J Am Coll Cardiol 1988; 11:20.)

Boala unui singur vas

Boala triplu-
vaselor

Funcţia ventriculară stângă

Extinderea bolii coronariene

cu o prevalenţă scăzută a cardiopatiei ischemice, rata falspozitive este ridicată, mai ales în absenţa simptomelor (Fig. 12-5). Rata fals pozitive este, de asemenea, mai mare la indivizii mai tineri şi la femei.

Contextul clinic, simptomele asociate şi răspunsul cardiovascular general la efort pot fi la fel de importante ca şi răspunsul electrocardiografic la exerciţiu în sine (Tabelul 12-4). Atunci când este utilizat în mod corespunzător, testarea la efort este o metodă fiabilă, uşor de realizat şi robustă de stratificare a riscului la pacienţii cu angină pectorală stabilă.7,13-15 Este o metodă deosebit de utilă de identificare a acelor indivizi cu cel mai mare risc şi a celor care ar beneficia de investigaţii şi intervenţii ulterioare şi potenţial mai invazive (Fig. 12-6; vezi Fig. 12-4).

Figura 12-3 Ratele de supravieţuire la cinci şi 12 ani ale pacienţilor trataţi medical în funcţie de toleranţa la efort, depresia segmentului ST indusă de efort, numărul de vase bolnave şi funcţia ventriculară stângă. (Date de la Emond M, Mock MB, David KB şi colab.: Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation 1994;90:2645; and Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al: Prognostic importance of a clinical disease treated coronary card diseases in the clinicly treated cards Collary test. 1984;3:772.)

Figura 12-4 Schema pentru evaluarea şi investigarea iniţială a pacienţilor cu angină cronică stabilă. Notă: Când evaluează pacientul pentru ischemie provocabilă, medicii trebuie să aleagă una dintre metodele prezentate, dar să nu le efectueze pe toate trei.

Figura 12-5 Probabilitatea bolii cardiace ischemice în funcţie de vârstă, sex, istoric clinic şi depresie electrocardiografică a segmentului ST la efort. Panoul A descrie probabilitatea bolii cardiace ischemice la pacienţii care prezintă fie angină tipică, fie posibilă (stratificată după sex şi vârstă). Panoul B este aranjat în mod similar, dar pentru pacienţii care prezintă angină pectorală atipică sau care sunt asimptomatici. (Date de la Grupul de lucru al Societăţii Europene de Cardiologie privind fiziologia exerciţiului, fiziopatologie şi electrocardiografie: linii directoare pentru testarea efortului cardiac. Eur Heart J 1993;14:969.)

Depresia segmentului ST la testul de efort (mm)

A 30-39 ani 40-49 ani 50-59 ani 60-69 ani

A continuat

Scintigrafie de perfuzie miocardică de stres

Imagistica de perfuzie miocardică de stres sau scintigrafia este o metodă mai precisă de diagnosticare a bolii cardiace ischemice decât testarea la efort,16 cu o sensibilitate de 80% faţă de 68% şi o specificitate de 92% faţă de 84%, respectiv. Cu toate acestea, scintigrafia miocardică de stres adaugă puţine informaţii suplimentare pentru pacienţii deja identificaţi ca fiind cu risc ridicat prin utilizarea testelor de efort convenţionale. Este deosebit de utilă la acei indivizi care au modificări electrocardiografice echivoce la efort, un ECG de repaus anormal, ECG de efort fals pozitiv sau fals negativ suspectat sau toleranţă la efort submaximală.

Tabelul 12-4 Caracteristici ale electrocardiogramei de efort care sunt asociate în special cu un prognostic prost şi care indică o boală severă

Capacitate maximă de exerciţiu slabă (<3 din protocolul Bruce)

Depresia segmentului ST > 1 mm în timpul etapei 2 sau mai puţin (protocol Bruce)

Depresiunea segmentului ST > 2 mm în orice moment

Răspuns limitat al tensiunii arteriale (scădere sau fără creştere faţă de valoarea iniţială)

De asemenea, se poate dovedi util în identificarea teritoriului ischemiei la pacienţii cu boală multivasală în care sunt luate în considerare strategii de revascularizare selectivă, cum ar fi angioplastia leziunii vinovate. Identificarea miocardului „hibernant" poate fi de beneficiu deosebit la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, care au cel mai mult de câştigat din revascularizarea coronariană.

Scintigrafia miocardică de stres normală este asociată cu un prognostic excelent (risc anual mai mic de 1% de apariţie a unui eveniment cardiac advers major chiar şi la pacienţii despre care se ştie că au boală cardiacă ischemică).17,18 Cu toate acestea, defectele severe şi extinse de perfuzie identifică pacienţii cu risc crescut de evenimente cardiace viitoare şi prognostic nefavorabil (Tabelul 12-5).19.

Tabelul 12-5 Caracteristici ale scintigrafiei de perfuzie miocardică de stres care sunt asociate în special cu un prognostic prost şi care indică o boală severă

Defect reversibil de perfuzie a radionuclizilor în mai mult de un teritoriu

Reducerea fracţiei de ejecţie a radionuclizilor cu efort

Creşterea absorbţiei pulmonare a radionuclidului

Angina atipică **Asimptomatică** **Figura 12-5, continuare**

Masculin Mascul

Depresia segmentului ST la testul de efort (mm)

B 30-39 ani 40-49 ani 50-59 ani 60-69 ani

Ecocardiografie de repaus şi de stres

Disfuncţia ventriculară stângă în repaus sau în timpul efortului identifică pacienţii cu prognostic prost.7,20 Ca şi în cazul scintigrafiei miocardice, ecocardiografia de stres este o metodă sensibilă şi specifică de identificare a pacienţilor cu cardiopatie ischemică21,22 şi facilitează identificarea pacienţilor cu disfuncţie ventriculară stângă şi miocard hibernant care ar putea beneficia de revascularizare coronariană.

Selectarea şi frecvenţa noninvazivelor

Testarea de stres

Există avantaje şi dezavantaje semnificative cu fiecare dintre cele trei modalităţi principale neinvazive de testare la stres (Fig. 12-7 şi Tabelul 12-6). Testarea electrocardiografică de efort este uşor de efectuat, a fost validată pe scară largă şi rămâne testul neinvaziv de elecţie pentru majoritatea pacienţilor. Cu toate acestea, sensibilitatea şi specificitatea electrocardiografiei de efort sunt reduse de defecte de conducere intraventriculară, anomalii de repolarizare, toleranţă slabă la efort şi medicamente cardiace concomitente, cum ar fi digitalice.

Nu există linii directoare clare cu privire la cât de des trebuie efectuate testele de stres la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă.23 După evaluarea iniţială a prognosticului, este puţin probabil ca testele de stres recurente să fie de ajutor cu excepţia cazului în care există simptome noi sau în schimbare sau pacientul a suferit sau este luat în considerare pentru o intervenţie precum revascularizarea coronariană.23

Tomografia computerizată

Calcificarea arterei coronariene este un factor de risc independent pentru boala coronariană, chiar şi scorurile scăzute ale calciului coronarian dublând riscul de evenimente coronariene.24 Riscul relativ asociat cu calcificarea coronariană este similar cu cel asociat cu factori stabiliţi precum fumatul, hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat. Progresia

calcifierii arterei coronare este asociată cu o incidenţă mai mare a evenimentelor coronariene chiar şi la acele persoane care sunt asimptomatice la momentul scanării iniţiale.25 Astfel, prezenţa calcificării arterei coronare nu este doar indicativă pentru boala plăcii ateromatoase, dar şi progresia acesteia poate corespunde cu ratele evenimentelor cardiovasculare. Există puţine date despre informaţiile de prognostic aditiv

la pacienţii cu angină stabilă, iar rolul acesteia este în prezent nedefinit. Capacitatea scanerelor de tomografie computerizată multidetector de a cuantifica în mod fiabil stenozele coronariene nu a fost încă realizată26, dar rămâne o perspectivă de viitor promiţătoare.

Evaluare invazivă

Angiografia coronariană este utilizată pentru a ajuta la diagnosticarea şi gestionarea bolii coronariene cunoscute sau suspectate şi este luată în considerare atunci când fie terapia medicală nu a reuşit să ofere un control simptomatic eficient, fie testele clinice şi neinvazive sugerează că pacientul poate prezenta un risc crescut sau poate beneficia în alt mod prognostic de intervenţie.

Evaluarea generală a riscului

Au fost dezvoltate un număr de sisteme de scor7,14,15,27-29 care încorporează atât caracteristici clinice, cât şi non-invazive.

Tabelul 12-7 Indicaţii pentru angiografia coronariană

Angina pectorală severă sau invalidantă. Severitatea simptomelor care indică necesitatea angiografiei coronariene va varia în funcţie de percepţia pacientului (şi a medicului) asupra bolii. Cu toate acestea, cei mai mulţi experţi sunt de acord că pacienţii cu simptome din clasa 3 sau 4 ale Societăţii Canadei de Cardiovasculare, în ciuda terapiei medicale optime, pot beneficia, prin urmare, simptomatic de

intervenţia chirurgicală de bypass coronarian sau de intervenţia coronariană percutanată.

Indicatori clinici şi teste neinvazive care sugerează un prognostic advers.

Durere toracică continuă cu teste neinvazive neconcludente sau negative. În acest context, o angiografie coronariană normală poate fi de mare ajutor în excluderea bolii coronariene obstructive, înlăturând incertitudinea cu privire la diagnostic, liniştind pacientul şi, prin urmare, reducând utilizarea resurselor de îngrijire a sănătăţii. Acest lucru va fi deosebit de îngrijorător atunci când simptomele limitează stilul de viaţă al pacientului sau un diagnostic de boală coronariană va avea ramificaţii profesionale.investigaţii în determinarea riscului. Aceste modele oferă o evaluare mai cuprinzătoare a riscului şi a prognosticului la pacienţii cu angină pectorală stabilă. Angiografia coronariană este adecvată la pacienţii ale căror caracteristici clinice sau investigaţii non-invazive sugerează că au un prognostic advers şi, prin urmare, pot beneficia din punct de vedere prognostic de operaţia de bypass coronarian (CABG) (Tabelul 12-7; vezi Fig. 12-6).

Riscurile oricărei intervenţii sunt mai probabil să depăşească potenţialele beneficii simptomatice şi prognostice la pacienţii cu risc scăzut. În schimb, pacienţii cu risc crescut au cel mai mult de câştigat din intervenţii precum revascularizarea. Stratificarea riscului este, prin urmare, o parte esenţială a evaluării iniţiale a unui pacient cu angină stabilă. Principalii determinanţi ai riscului sunt caracteristicile pacientului, cum ar fi vârsta, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială şi rezultatele investigaţiilor clinice, cum ar fi exerciţiile fizice sau alte forme de teste de stres, amploarea bolii coronariene (numărul şi tipul de vase afectate) şi funcţia ventriculară stângă (vezi Fig. 12-1 până la 12-3).

INTERVENŢII TERAPEUTICE

Tratamentul pacienţilor cu angină pectorală cronică stabilă trebuie îndreptat atât spre ameliorarea simptomelor, cât şi spre îmbunătăţirea prognosticului. Aceasta implică mai multe abordări, inclusiv modificarea stilului de viaţă, managementul factorilor de risc, terapia farmacologică şi revascularizarea coronariană. Toate formele de intervenţie prezintă anumite pericole şi ar trebui instituite numai dacă beneficiile percepute, în ceea ce priveşte îmbunătăţirea simptomelor şi prognosticului, sunt susceptibile să depăşească riscurile asociate. Astfel de judecăţi sunt cel mai bine făcute în contextul unei strategii generale de tratament care urmăreşte să minimizeze impactul bolii pe tot parcursul vieţii pacientului. Figurile 12-4 şi 12-6 până la 12-9 oferă un ghid general pentru investigarea iniţială şi managementul pacienţilor cu angină cronică stabilă.

Modificarea stilului de viaţă şi a factorilor de risc

Modificările stilului de viaţă şi ale factorilor de risc sunt parte integrantă şi complementară tratamentului pacienţilor cu angină pectorală cronică stabilă, deoarece pot oferi atât simptome.

şi beneficii prognostice. Beneficiile exerciţiilor şi programelor de exerciţii fizice şi managementul hiperlipidemiei sunt discutate mai târziu. (Tratamentul şi gestionarea hipertensiunii arteriale sunt discutate în capitolul 30.)

Fumat

Fumatul este un factor de risc major pentru dezvoltarea infarctului miocardic letal şi nefatal.30 Renunţarea la fumat este asociată cu beneficii majore, iar toţi pacienţii trebuie să li se ofere sfaturi scurte şi de susţinere repetate. de succes.33,34 Antidepresivele bupropion şi nortriptilina ajută, de asemenea, la renunţarea la fumat pe termen lung, dar inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, cum ar fi fluoxetina, nu.35 Acest lucru sugerează că aceşti agenţi îşi produc efectele benefice independent de efectul antidepresiv. Cu toate acestea, nu pare să existe o strategie de tratament specifică sau eficientă pentru a evita recăderea la fumătorii care s-au lăsat cu succes pentru o perioadă scurtă de timp.36

Intervenţia dietetică

Intervenţia alimentară completează în mod clar utilizarea terapiei hipolipemiante. Deşi o dietă săracă în grăsimi reduce concentraţiile serice de colesterol cu doar 5%37 chiar şi la persoanele motivate38, modificarea dietei poate oferi beneficii preventive suplimentare, cum ar fi cele obţinute dintr-o dietă de tip mediteranean39 sau cele bogate în (n-3) acizi graşi polinesaturaţi ai uleiurilor de peşte.40,41. fructele şi legumele care conţin niveluri ridicate de vitamine antioxidante sau suplimentarea cu vitamina E45,46 protejează împotriva dezvoltării evenimentelor coronariene. Cu toate acestea, trei studii multicentrice controlate randomizate pe scară largă (n = 6000 până la 30.000)41,47,48 au demonstrat că suplimentarea cu doze mici sau mari de vitamina E nu are niciun efect asupra rezultatelor cardiovasculare. Consumul modest de alcool este asociat cu un risc redus de boală coronariană şi ar trebui limitat la 21 până la 28 de unităţi/săptămână (1 unitate = 8 g alcool absolut) pentru un bărbat şi 14 până la 21 de unităţi/săptămână pentru o femeie.49

Obezitatea

Există o asociere semnificativă şi independentă între indicele de masă corporală şi riscul de evenimente cardiovasculare.50 În ciuda prevalenţei ridicate a obezităţii, nu au existat studii intervenţionale care să arate că scăderea în greutate la pacienţii obezi cu angină pectorală stabilă cronică sau boală coronariană îmbunătăţeşte simptomele sau rezultatul. Cu toate acestea, este rezonabil să presupunem că reducerea în greutate ar reduce frecvenţa episoadelor anginoase şi ar putea îmbunătăţi prognosticul.

Nivelurile în creştere ale obezităţii, în special în societăţile occidentale, sunt asociate cu dezvoltarea aşa-numitului „sindrom metabolic" caracterizat prin obezitate, rezistenţă la insulină, hipertensiune arterială şi dislipidemie. Acest lucru a stârnit îngrijorări cu privire la incidenţa şi prevalenţa bolilor cardiovasculare în viitor. Cu toate acestea, există noi strategii terapeutice care pot fi capabile să reducă obezitatea şi sindromul metabolic. Antagonismul receptorilor canabinoizi de tip 1, atunci când este combinat cu o dietă săracă în calorii, îmbunătăţeşte semnificativ pierderea în greutate şi îmbunătăţeşte mulţi dintre factorii de

risc cardiovascular asociaţi.51 Rolul său la pacienţii obezi cu boală coronariană nu a fost încă stabilit.

Diabet zaharat

Un control bun al glicemiei este esenţial la toţi pacienţii cu diabet zaharat datorită riscului redus de complicaţii pe termen lung, inclusiv boala coronariană. Deşi nu există studii specifice de control al diabetului la pacienţii cu angină cronică stabilă, studiile de prevenire primară52,53 şi studiile de prevenire secundară la pacienţii după MI54 indică faptul că ratele de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară sunt reduse cu regimurile de terapie intensivă cu hipoglicemie. Mai mult decât atât, controlul slab al glicemiei la momentul prezentării cu IM este un semn de prognostic slab.55 Deşi studiile anterioare56 sugeraseră că sulfonilureele, în special tolbutamida, sunt asociate cu un risc crescut de deces cardiovascular, acest lucru nu a fost confirmat în studiul UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]57. Pacienţii supraponderali cu diabet zaharat, deoarece este asociat cu un risc scăzut de obiective legate de diabet, mai puţină creştere în greutate şi mai puţine episoade hipoglicemice.

Terapia simptomatică

Reabilitare cardiacă

Reabilitarea cardiacă implică o abordare multidisciplinară care abordează nevoile legate de îngrijirea medicală şi psihosocială, incluzând exerciţii fizice, educaţie, prevenţie secundară şi consiliere vocaţională.58 Deşi se aplică predominant în perioada imediat post-IM sau postoperatorie (după CABG), este aplicabilă în egală măsură şi pacienţilor cu angină cronică stabilă. Procesul de reabilitare cuprinde următoarele trei componente principale:

Explicaţie şi înţelegere

Intervenţie specifică, cum ar fi prevenirea secundară, antrenamentul şi sprijinul psihologic

Adaptare şi educaţie pe termen lung

Pacienţii cu angină pectorală stabilă care participă la un program regulat de exerciţii şi reabilitare au mai puţină angină pectorală şi pot avea mai puţine IM recurente, precum şi o condiţie cardiorespiratorie mai bună şi un statut profesional. un studiu controlat randomizat a sugerat că un program de exerciţii a produs o îmbunătăţire mai bună a capacităţii de efort, a fost asociat cu mai puţine evenimente cardiace adverse şi a fost mai rentabil decât intervenţia coronariană percutanată.62

Terapia farmacologică

Nici o singură clasă de medicamente nu s-a dovedit a fi superioară alteia în reducerea episoadelor anginoase. Cu toate acestea, din cauza beneficiilor preventive secundare deduse, [l-blocantele ar trebui să fie agenţii de alegere de primă linie (Fig. 12-8). În plus,

o meta-analiză sugerează că P-blocantele sunt mai bine tolerate și pot fi mai eficiente decât blocantele canalelor de calciu în tratamentul anginei cronice stabile.63

Dacă monoterapia nu controlează simptomele anginoase, introducerea unui al doilea agent antianginos oferă beneficii suplimentare semnificative, dar modeste (fig. 12-8 și 12-9). Combinația dintre blocarea P și blocarea canalelor de calciu care limitează rata poate provoca bradicardie excesivă sau bloc cardiac (vezi Fig. 12-8). Cu toate acestea, această interacțiune este neobișnuită și, dacă există îngrijorări, ar trebui prescris și un blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridină cu acțiune lungă. Nu există dovezi definitive că terapia antianginoasă triplă sau cvadrupla produce beneficii suplimentare dincolo de terapia dual. Două studii controlate randomizate la scară largă (n = 5126 și 7665) privind adăugarea de nicorandil6 sau nifedipină5 la una sau mai multe terapii antianginoase (predominant P-blocante) nu au demonstrat nicio modificare majoră a simptomelor anginoase, deși utilizarea nifedipinei a fost asociată cu o reducere modestă a necesității de reducere persolubilă a coronarienilor (1 an) și a angiografiei coronariene. bypass coronarian (reducere absolută de 0,44% pe an). O dată pe zi, preparatele cu eliberare prelungită trebuie utilizate ori de câte ori este posibil pentru a ajuta la conformitate.

p-blocante

P-blocantele inhibă receptorii p-adrenergici ai miocardului pentru a produce cronotropism negativ și inotropism negativ al inimii. Atenuarea răspunsului ritmului cardiac la efort și stres reduce necesarul miocardic de oxigen și severitatea ischemiei. De asemenea, prelungește diastola, un factor determinant major al timpului de perfuzie miocardică. Studiile controlate randomizate64,65 au demonstrat că terapia cu P-blocante este eficientă în reducerea simptomelor de angină pectorală și a episoadelor de ischemie și în îmbunătățirea capacității de efort.

Nu există dovezi care să susțină sugestia că un tip de p-blocant este superior altuia. Așa-numitele P-blocante extrem de selective, cum ar fi celiprololul sau bisoprololul, sau cele cu proprietăți combinate de vasodilatație și antioxidante, cum ar fi carvedilolul, nu au beneficii dovedite față de P-blocantele convenționale, cum ar fi atenololul sau metoprololul. Cu toate acestea, beneficiile secundare preventive ale P-blocantelor pot fi pierdute acolo unde agenții au acțiune simpatomimetică intrinsecă66 și, prin urmare, utilizarea acestor agenți ar trebui evitată.

Adevăratele efecte secundare ale terapiei cu P-blocante sunt mai puțin frecvente (mai puțin de 10%), dar includ simptome, cum ar fi oboseala și letargia, plângeri frecvente întâlnite la ancheta de rutină. O asociere cauzală trebuie stabilită înainte de întreruperea definitivă a terapiei cu blocante P. Din cauza reglării pozitive a receptorului P-adrenergic în prezența blocajului P, pacienții nu trebuie retrași rapid din terapie. Acest lucru poate provoca un sindrom acut de sevraj și există o sugestie că aceasta poate chiar precipita MI acut.67

Blocante ale canalelor de calciu

Pacienţilor care sunt intoleranţi la un P-blocant trebuie să li se prescrie un blocant al canalelor de calciu care limitează rata, cum ar fi diltiazem sau verapamil. În infarctul danez cu Verapamil

Figura 12-9 Schema de prevenire secundară la pacienţii cu angină cronică stabilă. *Dacă pacientul prezintă un risc ridicat, luaţi în considerare angiografia coronariană dacă pacientul este potrivit pentru revascularizare. ^ Aspirina este preferată faţă de clopidogrel ca monoterapie antiplachetă. La pacienţii care au suferit implantare de stent, este prescrisă terapia antiplachetă dublă. Consultaţi textul pentru discuţii suplimentare. Notă: recomandările specifice privind medicamentele şi dozele prezentate nu sunt aranjate într-o secvenţă preferată pe baza studiilor clinice şi nu sunt menite să excludă alte medicamente din aceeaşi clasă. În schimb, ele ar trebui interpretate ca exemple de sugestii terapeutice bazate pe experienţa autorilor.

Studiul [DAVIT] II, o analiză post-hoc a sugerat că verapamilul poate fi benefic după IM în absenţa insuficienţei cardiace. Adăugarea nifedipinei la alte terapii antianginoase pare să reducă nevoia de investigaţii invazive şi revascularizări suplimentare.5

Există o controversă cu privire la faptul dacă blocanţii canalelor de calciu pot fi utilizaţi în siguranţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Nitraţi

Nitraţii au fost prima formă de terapie medicamentoasă antianginoasă care a fost descoperită şi utilizată. Mecanismul lor de acţiune se exercită prin eliberarea oxidului de azot fie indirect (trinitrat de gliceril) prin reacţii cu grupări sulfhidril, precum metionina sau cisteina, fie direct (nitroprusiatul de sodiu) prin interacţiunea cu membranele plasmatice sau celulare. Oxidul nitric eliberat determină relaxarea independentă de endoteliu a muşchiului neted vascular prin creşterea guanidin-monofosfatului ciclic intracelular (vezi capitolul 5).

Studiile controlate randomizate70,75 au demonstrat că nitraţii sunt eficienţi în reducerea frecvenţei simptomelor anginoase şi în îmbunătăţirea capacităţii de efort. Cu toate acestea, ca şi în cazul blocanţilor canalelor de calciu, utilizarea lor în stenoza aortică severă şi cardiomiopatia obstructivă hipertrofică ar trebui evitată din cauza potenţialului de a

compromite perfuzia coronariană prin vasodilataţie periferică şi hipotensiune arterială sistemică.

Ameliorarea acută a anginei. Nitraţii sublinguali sau bucali produc ameliorarea rapidă şi eficientă a episoadelor anginoase acute. Toţi pacienţii trebuie să primească un preparat sublingual cu nitrat. Preparatele bucale asigură o eliberare mai prelungită de nitrat, care este adecvată pentru activităţi prelungite care pot provoca episoade de angină.

Prevenirea episoadelor anginoase. Nitraţii cu acţiune prelungită, orali sau transdermici, asigură o ameliorare eficientă a anginei. Nitraţii sunt supuşi unui metabolism extins de primă trecere prin glutation reductazele hepatice. Cu toate acestea, preparatele topice şi transdermice de nitrat sunt capabile să ocolească un astfel de metabolism şi, în consecinţă, doza totală care este administrată poate fi redusă. Alternativ, unele preparate cu nitrat, cum ar fi mononitratul de izosorbid, suferă un metabolism hepatic mai puţin extins şi au o biodisponibilitate mai bună şi o acţiune mai prelungită.

Una dintre principalele limitări ale utilizării profilactice a nitraţilor este dezvoltarea toleranţei (vezi capitolul 5). Acest fenomen necesită o perioadă zilnică fără nitraţi,76,77 de obicei nocturnă, pentru a preveni pierderea eficacităţii şi reprezintă o problemă pentru toate preparatele de nitraţi consacrate. Mecanismul dezvoltării toleranţei la nitraţi pare, cel puţin parţial, să se datoreze epuizării grupărilor sulfhidril.78 Dezvoltarea S-nitrozo-tiolilor anunţă potenţial o nouă clasă de nitraţi care poate fi lipsită de toleranţă la nitraţi79 şi au acţiuni suplimentare antiplachetare.80

Agonişti ai canalelor de potasiu

Această clasă de agenţi antianginosi are acţiuni vasodilatatoare şi potenţiale cardioprotectoare. Deschizătorii canalelor de potasiu acţionează asupra canalelor ionice ale celulei musculare netede vasculare şi ale miocitului cardiac. În consecinţă, ele pot avea un rol în îmbunătăţirea precondiţionării ischemice81 şi îmbunătăţirea răspunsului miocardic la o ofensă ischemică.82

Nicorandil este singurul preparat din această clasă în uz clinic. Este eficient în tratamentul anginei şi are proprietăţi de deschidere a canalelor de nitrat şi potasiu. Cu toate acestea, nu există nicio dovadă că deschizătorii de canale de potasiu sunt superiori altor clase de agenţi antianginosi, iar adăugarea lor la terapia antianginoasă preexistentă nu pare să îmbunătăţească simptomele.6 Studiul Impactul Nicorandil în Angina pectorală [IONA]6 la 5126 de pacienţi cu angină stabilă a demonstrat că nicorandilul 20 mg de două ori pe zi a fost asociat cu reducerea riscului primar al bolii coronariene17. infarct miocardic nefatal sau spitalizare neplanificată. Studiul nu a reuşit să demonstreze o diferenţă în ceea ce priveşte obiectivul secundar de deces prin boală coronariană şi infarct miocardic.

Revascularizare coronariană

Atât CABG, cât şi intervenţia coronariană percutanată (ICP) prezintă riscuri măsurabile de morbiditate şi mortalitate precoce, care depăşesc riscurile timpurii ale terapiei medicale. După cum sa indicat, toate intervenţiile ar trebui instituite numai dacă beneficiile percepute, în ceea ce priveşte îmbunătăţirea simptomelor şi prognosticul, sunt susceptibile să depăşească riscurile asociate. Acest lucru este deosebit de important atunci când terapia vizează beneficii simptomatice mai degrabă decât prognostice, cum ar fi PCI sau CABG pentru boala cu un singur vas.

Selectarea oportunităţii şi a tipului de procedură de revascularizare va fi puternic influenţată de aspectele tehnice ale anatomiei coronariene, precum şi de factori precum comorbiditatea şi preferinţa pacientului. Ceea ce este considerat a fi un nivel acceptabil de simptome, terapia medicală optimă şi efectele secundare tolerabile ale medicamentelor pot varia foarte mult de la pacient la pacient. Astfel, necesitatea şi tipul revascularizării coronariene ar trebui să ţină cont atât de criteriile clinice obiective, cât şi de simptomele pacientului (vezi capitolul 8).

Mai mulţi factori trebuie de asemenea luaţi în considerare atunci când se evaluează aplicabilitatea şi dovezile utilităţii clinice a strategiilor de revascularizare coronariană. În primul rând, studiile majore randomizate se bazează pe grupuri de pacienţi foarte selectate şi este posibil să nu reflecte amestecul larg de pacienţi care se prezintă la clinică. De exemplu, studiul Angioplasty Compared with MEdicine [ACME]83 a recrutat doar 212 pacienţi din cei aproape 5000 care au fost testaţi. În al doilea rând, majoritatea studiilor nu au selectat exclusiv pacienţi cu angină pectorală cronică stabilă. În al treilea rând, multe seturi de date raportate în literatură sunt depăşite. Terapia medicală s-a îmbunătăţit şi a devenit mai eficientă. În mod similar, rezultatele chirurgicale nu ţin cont de îmbunătăţirile tehnicilor şi de utilizarea tot mai mare a conductelor arteriale (Fig. 12-10). Într-adevăr, rata iniţială de eşec şi restenoză în ICP a fost redusă prin introducerea desfăşurării stentului de arteră coronară (Fig. 12-11), a stenturilor cu eluţie medicamentoasă şi a terapiei adjuvante cu agenţi antiplachetari.84

Intervenţie coronariană percutanată

Complicaţii

Cea mai frecventă complicaţie gravă a PCI este ocluzia acută a vasului dilatat din cauza disecţiei sau trombozei. Alte complicaţii includ afectarea vasculară; tromboembolism, inclusiv accident vascular cerebral; şi hemoragie datorată terapiei anticoagulante. Deşi riscurile sunt cele mai mari în cazul sindroamelor coronariene acute85,86, intervenţia coronariană percutanată electivă este asociată cu rate generale de succes angiografice de 96% până la 99%, cu infarctul miocardic transmural.

Boala unui singur vas

Boala a două vase

Boala a trei vase

75% tulpina principală stângă

95% tulpina principală stângă

r

0,0

Raportul de pericol

1970

Boala unui singur vas

Boala a două vase

Boala a trei vase

75% tulpina principală stângă

95% tulpina principală stângă

r

0,0

Raportul de risc
1977

Boala unui singur vas

Boala a două vase Boala a trei vase 75% tulpina principală stângă 95% tulpina principală stângă

Raportul de pericol

1984

Figura 12-10 Îmbunătățiri ale supraviețuirii cu bypass-ul coronarian (în stânga liniilor întrerupte verticale) pe o perioadă de 14 ani. (Date de la Califf RM, Harrell FE, Lee KL, et al: Evoluția terapiei medicale și chirurgicale pentru boala coronariană: o perspectivă de 15 ani. JAMA 1989;261:2077.)

rate de 1% până la 3%, rate de bypass coronarian de urgență de 0,2% până la 3% și rate neajustate de mortalitate în spital de 0,5% până la 1,4%.87

Riscul raportat de restenoză angiografică pentru angioplastia cu balon izolat este de 25% până la 40%.88-91 Restenoza apare predominant în primele 3 până la 6 luni,89,90 nu duce

întotdeauna la simptome recurente şi a fost redus dramatic prin utilizarea pe scară largă a stenturilor intracoronare,88,92-96, în special a stenturilor eluitoare. Ratele actuale de restenoză cu stenturi cu eluare medicamentoasă sunt de 5% până la 10%.97

Succesul şi rata de complicaţii ale PCI sunt influenţate de mulţi factori, inclusiv vârsta, sexul, prezentarea clinică, funcţia ventriculară stângă, comorbiditatea (de exemplu, diabetul zaharat) şi experienţa operatorului.86,98 Cu toate acestea, cel mai important factor determinant al rezultatului este natura ţintei.

leziune. O leziune scurtă, discretă, moale pe un segment drept de arteră care nu compromite o ramură majoră este ideală pentru ICP. Leziunile care sunt mai puţin potrivite pentru PCI includ ocluzii totale cronice, leziuni lungi, calcificări, leziuni care se află pe segmente sinuoase sau flexuri şi leziuni care implică vase ramificate. PCI are o rată mare de succes şi o rată scăzută de complicaţii pentru leziunile ideale, dar o rată scăzută de succes şi o rată mare de complicaţii pentru leziunile complexe.

Indicaţii: PCI versus tratament medical

Primul studiu controlat randomizat care a evaluat utilitatea PCI în comparaţie cu terapia medicală a fost studiul ACME.83 Acest studiu a recrutat pacienţi cu boală cu un singur vas, dintre care majoritatea (>90%) aveau angină pectorală stabilă şi a demonstrat că PCI este asociată cu îmbunătăţiri subiective şi obiective superioare ale simptomelor anginoase la 6 luni. complicaţii, în special proceduri recurente de revascularizare.

Studiul următor cu intervenţie randomizată pentru tratamentul anginei pectorale [RITA-2]100 a fost un studiu controlat randomizat mai mare (n = 1018) şi mai puternic, care a fost conceput pentru a compara efectele PCI cu terapia medicală la pacienţii cu angină pectorală şi boală monovasală (60%) sau multivasală (40%). Populaţia de studiu a inclus, totuşi, pacienţi care au avut angină pectorală repaus fără simptome (20%) sau angină instabilă recentă (7 până la 90 de zile înainte de randomizare) (10%). În concordanţă cu studiul ACME83, o strategie iniţială a PCI a fost asociată cu o angină pectorală semnificativ mai mică timp de cel puţin 2 ani după procedură în comparaţie cu tratamentul medical. Această reducere a simptomelor anginoase a fost asociată cu o cerinţă redusă de terapie cu medicamente antianginoase, o creştere a capacităţii de efort şi o îmbunătăţire generală a calităţii vieţii.100,101 Cu toate acestea, reflectând populaţia cu risc scăzut de pacienţi recrutaţi în acest studiu, PCI a fost asociată cu un risc de aproape două ori mai mare de deces sau de IM non-fatal (6,3%, versus 2,3%, p. a apărut predominant în primele 3 luni după randomizare. De asemenea, trebuie remarcat faptul că o pătrime dintre pacienţii randomizaţi pentru tratament medical au necesitat o procedură de revascularizare în timpul urmăririi din cauza agravării simptomelor.

Beneficiile simptomatice ale PCI în studiul RITA-2100 au părut a fi cele mai marcate la pacienţii cu simptome severe sau toleranţă limitată la efort. Prin urmare, poate fi necesar să se accepte un mic pericol iniţial legat de procedura de la PCI pentru a obţine ameliorarea

simptomelor anginoase severe sau limitative. Cu toate acestea, tehnologiile îmbunătăţite de imagistică şi stent combinate cu terapii antiplachetare mai bune, cum ar fi tienopiridinele şi antagoniştii receptorilor de glicoproteină IIb/IIIa, înseamnă că pericolele identificate în RITA-2100 au fost supraestimate în epoca actuală. Astfel, PCI este o intervenţie adecvată la pacienţii cu angină cronică stabilă cu anatomie coronariană adecvată care au angină cronică stabilă cu simptome limitative în ciuda tratamentului medical (vezi Fig. 12-6).

PCI versus CABG

O meta-analiză102 a opt studii randomizate controlate mari care au comparat PCI (n = 1710) cu CABG (n = 1661) la pacienţii cu angină predominant stabilă (80%) nu a evidenţiat nicio diferenţă semnificativă în supravieţuire între cele două strategii de revascularizare pe parcursul unei urmăriri medii de 2,7 ani. Există, totuşi, o diferenţă semnificativă în necesitatea ulterioară de revascularizare suplimentară, 17,8% dintre pacienţii randomizaţi pentru PCI necesitând CABG în decurs de 1 an şi aproximativ 2% pe an necesitând CABG în anii următori. Prevalenţa anginei la 1 an a fost considerabil mai mare în grupul PCI (de 1,5 până la 2 ori), dar la 3 ani, această diferenţă nu a mai fost semnificativă.102

Studiul Bypass Angioplasty Revascularization Investigation [BARI]103 a fost publicat după meta-analiză de către Pocock şi colegii102 şi este cel mai mare studiu care a comparat PCI cu CABG, deşi doar 40% dintre pacienţii recrutaţi în acest studiu au avut angină stabilă. De asemenea, acest studiu nu a arătat nicio diferenţă semnificativă în supravieţuirea sau riscul de IM între pacienţii cu PCI şi CABG; cu toate acestea, PCI a fost din nou asociată cu o rată mai mare a procedurilor ulterioare de revascularizare (8% pentru CABG faţă de 54% pentru PCI la 5 ani). Acest exces de proceduri suplimentare pentru PCI a fost din nou observat predominant în primul an. Cu toate acestea, în studiile Arterial Revascularisation Therapy Study [ARTS]104 şi Stent or Surgery [SOS, 2002]105, introducerea stentului electiv al arterei coronare a redus necesitatea aparentă de proceduri recurente de revascularizare la pacienţii cu boală multivasală (4% până la 6% pentru CABG faţă de 17% pentru PCI la 21 până la 21% la 21% la 2 ani). Impactul suplimentar al stenturilor cu eluţie medicamentoasă asupra procedurilor recurente de revascularizare după PCI nu a fost evaluat în comparaţie cu o strategie de CABG.

Baza de date de la Universitatea Duke (n = 9263) descrie o experienţă prospectivă cu un singur centru a rezultatelor la pacienţii cu boală cardiacă ischemică (20% dintre pacienţi au avut angină stabilă) care au fost gestionaţi cu terapie medicală, PCI sau CABG. Aceste date au sugerat că pacienţii cu boală cu un singur vas sau cu două vase fără implicarea arterei coronare descendente anterioare stângi proximale (LAD) au rezultate clinice mai bune cu PCI decât cu CABG. PCI (4,5% faţă de 7,2%). Cu toate acestea, analiza de subgrup raportată de Pocock şi colegii a cuprins doar trei studii cu un număr mic (n = 350 pentru fiecare grup), iar autorii pun la îndoială fiabilitatea descoperirii.106 Spre deosebire de baza de date de la Universitatea Duke, pacienţii din aceste studii randomizate au fost populaţii foarte selectate: de exemplu, studiul RITA108 a recrutat doar 3% dintre pacienţi la o angiogramă.

Prin urmare, s-ar părea că PCI este o alternativă adecvată la CABG la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă care limitează simptomele, în ciuda tratamentului medical, care au boală adecvată a unui singur vas sau boală a două vase fără o stenoză LAD proximală semnificativă.

Leziunea vinovată PCI

Când obiectivul principal al revascularizării este ameliorarea anginei, poate fi recomandabil să se ia în considerare PCI a leziunii despre care se crede că este responsabilă pentru simptomele pacientului, chiar dacă există dovezi de boală multivasală care altfel ar putea fi tratată cu CABG. Această strategie, cunoscută sub numele de PCI cu leziune vinovată, este adesea adecvată la pacienţii simptomatici cu boală coronariană multivasală care au o singură stenoză excepţional de severă şi multe leziuni minore sau la acei pacienţi care nu sunt potriviţi pentru CABG din cauza unor afecţiuni comorbide, cum ar fi boala cerebrovasculară sau boala obstructivă cronică a căilor respiratorii. prin urmare, poate să nu confere beneficii prognostice.

PCI După CABG

La cinci ani după ce au fost supuşi CABG, 50% dintre pacienţi vor avea angină redezvoltată23, iar până la 12 ani, 30% vor fi supuşi revascularizării repetate.110 CABG repetat este asociată cu un risc mai mare şi o probabilitate mai mică de beneficiu decât intervenţia iniţială. Într-o analiză a 632 de pacienţi nerandomizati cu CABG anterioară care au necesitat fie CABG repetat electiv sau PCI, revascularizarea completă a fost obţinută la 38% dintre pacienţii cărora li s-a efectuat PCI, comparativ cu 92% dintre pacienţii cărora li s-a efectuat CABG. Cu toate acestea, complicaţiile au fost semnificativ mai mici cu PCI (0,3% faţă de 7,3%), iar supravieţuirea a fost similară la 1 şi 6 ani de urmărire. Ambele proceduri au dus la o supravieţuire fără evenimente similare de la deces, infarct miocardic şi angină pectorală, dar la 6 ani, revascularizarea ulterioară fie cu PCI repetat, fie cu CABG a fost semnificativ mai mare cu PCI (64% faţă de 8%).111

Aceste constatări au fost confirmate într-o cohortă mai mare de 4174 de pacienţi care au suferit revascularizare coronariană (PCI nerandomizată sau CABG) după CABG anterioară. PCI a fost din nou asociată cu un risc crescut de angină pectorală recurentă şi proceduri suplimentare.

Atunci când este fezabil din punct de vedere tehnic, preferăm o strategie iniţială de PCI decât repetarea CABG la pacienţii cu angină cronică stabilă cu angină limitativă, în ciuda CABG şi a terapiei medicale anterioare.

Stenturi

Stenturile intracoronare au fost utilizate iniţial pentru gestionarea complicaţiilor grave care decurg din PCI, cum ar fi ocluzia acută sau ameninţată a vasului, aşa-numita implantare de stent de salvare. Acest lucru a oferit o modalitate extrem de utilă de menţinere a permeabilităţii vaselor şi a condus la o reducere a necesităţii de CABG de urgenţă după

PCI.113 Studiile observaţionale96,113-115 şi studiile controlate randomizate iniţiale au confirmat utilitatea clară a tehnicii în gestionarea închiderii acute a vaselor.

Mai multe studii randomizate controlate au evaluat eficacitatea stentului intracoronar electiv. Unele dintre studii au limitări metodologice, cum ar fi pacienţii de control care nu au primit regimuri de anticoagulare potrivite (trialul STent REStenosis Study [STRESS])88 sau investigatorii care nu au fost complet orbiţi (studiile Belgian Netherlands STENT [BENESTENT] şi Stenting In Chronic Coronary Occlusion [SICCO]) stentarea fiind asociată cu rezultate procedurale şi clinice îmbunătăţite şi cu o reducere a necesităţii procedurilor ulterioare de revascularizare. Cele mai clare dovezi au venit din procedurile PCI pentru leziuni cu risc mai mare, şi anume arterele ocluzate cronic, 117-119 grefe de venă safenă, 120 stenoze LAD proximale95 şi restenoză după PCI anterioară.

În studiul BENESTENT92, efectul stentului electiv al tuturor leziunilor a fost comparat cu utilizarea numai PCI la pacienţii cu angină pectorală stabilă şi o singură leziune nouă. Nu au existat decese legate de procedură în acest studiu, iar stentarea a fost asociată cu rezultate clinice şi angiografice îmbunătăţite. Studiul ulterior BENESTENT II123 a inclus pacienţi cu angină instabilă (40%) şi a putut confirma beneficiile implantării elective de stent folosind stenturi acoperite cu heparină. Cu toate acestea, o abordare mai selectivă a implantării de stent pentru leziuni cu risc ridicat sau rezultate angiografice suboptime poate conferi beneficii similare şi poate fi mai adecvată.124

Studiile observaţionale96,113,125 şi studiile controlate randomizate88,92,116,126 indică faptul că, după implantarea stentului, pacienţii au mai puţină restenoză şi o supravieţuire mai mare fără evenimente de la IM şi intervenţii coronariene repetate. După utilizarea pe scară largă a stenturilor în Canada, au fost observate dovezi ale unui rezultat clinic îmbunătăţit, în special o nevoie redusă de intervenţie coronariană recurentă (vezi Fig. 12-11).96

Au devenit disponibile stenturile acoperite în care agenţii sunt impregnaţi într-un înveliş de polimer (vezi capitolul 7). Unul dintre primele care au fost folosite a fost un stent acoperit cu heparină. Acesta a fost utilizat pentru a reduce incidenţa trombozei şi restenozei stentului. Cu toate acestea, aceste stenturi acoperite cu heparină au avut beneficii limitate faţă de stenturile metalice goale. A existat un interes major în utilizarea stenturilor cu eluţie de medicamente care conţin agenţi antiproliferativi. Sirolimus este un antibiotic macrolid cu proprietăţi antifungice, imunosupresoare şi antimitotice, care a fost utilizat în prevenirea respingerii transplantului renal. Stenturile acoperite cu sirolimus sunt asociate cu o reducere dramatică a incidenţei restenozei în stent, cu eşecul revascularizării vasului ţintă scăzând de la 21,0% la 8,6% în studiul SIRIUS pe 1058 de pacienţi cu boală coronariană. restenoza.

Terapia antiagregant plachetar

Toţi pacienţii cu boală coronariană trebuie menţinuţi sub terapie cu aspirină (vezi mai târziu) (vezi Fig. 12-9).127 Terapia cu aspirină este asociată cu o reducere cu 53% a ratei de

ocluzie vasculară după PCI (2,7% faţă de 5,5%).127 Combinaţia de ticlopidină (250 mg şi aspirină convenţională de două ori pe zi) de două ori pe zi (100 mg) terapia anticoagulantă reduce atât evenimentele cardiace, cât şi complicaţiile hemoragice şi vasculare asociate după ICP şi desfăşurarea stentului.128 Într-adevăr, combinaţia de aspirină şi ticlopidină este superioară utilizării aspirinei fie singură, fie în combinaţie cu warfarină. tromboza stentului şi este acum agentul de primă linie de elecţie.131

Au devenit disponibili antagonişti plachetari mai puternici care inhibă receptorii glicoproteinei IIb/IIIa plachetare (vezi capitolele 5 şi 10). O meta-analiză132 din 16 studii randomizate controlate care au încorporat 32135 de pacienţi confirmă efectele benefice modeste ale antagoniştilor glicoproteinei IIb/IIIa trombocitelor la pacienţii în timpul PCI sau sindroame coronariene acute. Studiul ISAR-REACT a pus sub semnul întrebării rolul antagoniştilor receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa în intervenţia coronariană percutanată electivă.133 Când toţi pacienţii sunt trataţi în prealabil cu o doză de încărcare orală mare (600 mg) de clopidogrel, nu pare să existe niciun beneficiu suplimentar al unei glicoproteine IIb/IIIa, deşi pacienţii cu o putere adecvată a receptorilor triantagonisti ai glicoproteinei IIb/IIIa, la diferite grade de risc de evenimente trebuie efectuate.

Chirurgie de bypass a arterei coronare

Complicaţii

Atunci când se analizează o intervenţie chirurgicală de revascularizare la pacienţii cu angină cronică stabilă, trebuie amintit că CABG este o operaţie sigură, cu o rată de mortalitate chirurgicală electivă raportată frecvent de aproximativ 2% până la 4%, în funcţie de mixul de cazuri.134 Diferiţi factori influenţează ratele de mortalitate chirurgicală, inclusiv vârsta, sexul, gradul de afecţiuni ale ventriculului stâng, prezenţa altor afecţiuni comorbide precum diabetul, diabetul, tulburările comorbide şi diabetul. obezitatea şi hipertensiunea arterială (Fig. 12-12).134

Indicatii. CABG versus tratament medical

Cele trei studii controlate randomizate majore care au comparat CABG cu terapia medicală sunt Coronary Artery Surgery Study [CASS],135 Veterans Administration [VA] Cooperative Study,11,136 şi European Coronary Surgery Study [ECSS].12,137 Aceste studii formează baza metaanalizei efectuate de către pacienţii din CA1338 cu colegele Yusuf cu terapia medicală comparată cu CA138. angină cronică stabilă.

În comparaţie cu terapia medicală, CABG îmbunătăţeşte semnificativ simptomele de angină şi capacitatea de efort şi reduce nevoia de terapie antianginoasă.135 După CABG, mai mult de 70% dintre pacienţi nu suferă de angină la 1 an şi 50% sunt liberi la 5 ani. Şaptezeci şi trei la sută dintre pacienţi lucrează la un an după CABG.140

Prin urmare, CABG este o intervenţie adecvată la pacienţii care au o anatomie coronariană adecvată cu angină cronică stabilă şi limitatoare de simptome, în ciuda tratamentului medical (vezi discuţia suplimentară în capitolul 8).

Conducte arteriale

Ca o consecinţă a vasculopatiei grefei, grefele by-pass de venă safenă au o rată de eşec accelerată, care este deosebit de evidentă după al cincilea an. Conductele arteriale sunt folosite din ce în ce mai mult în încercarea de a îmbunătăţi supravieţuirea grefei. Arterele mamare interne sunt principalele conducte care au fost evaluate, deşi pot fi utilizate şi alte conducte, cum ar fi arterele radiale şi gastroepiploice (Capitolul 8).

La cincisprezece ani după CABG, 88% din grefele de arteră mamară internă stângă rămân patente, comparativ cu doar 32% din grefele de venă safenă.141 Studiile observaţionale şi cvasi-experimentale au arătat că această rată de permeabilitate îmbunătăţită este asociată cu rate mai bune de supravieţuire pe termen lung şi o reducere a riscului de angină, spitalizare, infarct miocardic şi operaţii repetate. vena safenă

grefele au doar un risc de deces de 1,6 ori mai mare în 10 ani în comparaţie cu cei care primesc o grefă de arteră mamară internă.142 Având în vedere natura cronică a bolii cardiace ischemice, acolo unde este fezabilă din punct de vedere tehnic, chirurgia CABG ar trebui să includă utilizarea conductelor arteriale, cum ar fi una sau ambele artere mamare interne.

Prevenţie secundară

Au fost luate multe abordări pentru a îmbunătăţi prognosticul pacienţilor cu boală cardiacă ischemică (vezi Fig. 12-9). Unele intervenţii terapeutice sunt asociate cu beneficii marcate, în timp ce altele rămân nedovedite sau au efecte neutre (Fig. 12-13). Cu toate acestea, ca şi în cazul PCI, poate fi necesar să se accepte un mic risc iniţial pentru a îmbunătăţi simptomele pacientului şi calitatea vieţii. Efectele secundare ale terapiei, cum ar fi tusea indusă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), pot limita utilizarea agenţilor cu beneficii prognostice dovedite.

Reabilitare cardiacă

Majoritatea studiilor controlate randomizate de reabilitare cardiacă au fost efectuate la pacienţi care au suferit un IM recent şi indică faptul că pot fi obţinute beneficii semnificative în materie de morbiditate şi mortalitate.145 Deşi beneficiile par să fie cele mai proeminente în primii 2 ani, efectele preventive secundare par să fie susţinute pe o perioadă de 10 ani. de IM, trimiterea acestor pacienţi către un program de reabilitare cardiacă este adecvată (vezi capitolul 49).

Terapia antiagregant plachetar

Deşi aspirina este un inhibitor slab al agregării plachetare, este un tratament simplu şi eficient la pacienţii cu angină cronică stabilă. Antithrombotic Trialists' Collaboration a efectuat o meta-analiză care a demonstrat un beneficiu semnificativ al morbidităţii şi mortalităţii (reducere de 33% a riscului relativ) cu terapia pe termen lung cu aspirină la pacienţii cu angină pectorală stabilă cronică,127 în special la cei care au suferit

revascularizare coronariană (Fig. 12-14).127 Din cauza acestei reduceri dovedite a riscului de deces şi a infarctului miocardic stabil ar trebui să fie. menţinute cu terapie regulată cu aspirină. Beneficii similare ale terapiei cu aspirină sunt observate la toate dozele de >75 mg pe zi, în timp ce riscurile de sângerare cresc în mod dependent de doză. Se pare că aspirina 75-81 mg pe zi este doza preferată pentru prevenirea secundară pe termen lung. Dacă există îngrijorări cu privire la riscul de ulceraţie peptică şi sângerare gastrointestinală, atunci este adecvată administrarea concomitentă a unui inhibitor al pompei de protoni.147

Acţiunea slabă antiagregantă a aspirinei a condus la căutarea altor agenţi antiplachetari mai puternici (vezi capitolul 5). În studiul CAPRIE148, tratamentul pe termen lung cu clopidogrel (75 mg/zi) este cel puţin la fel de eficient ca şi aspirina în prevenirea accidentului vascular cerebral ischemic, a infarctului miocardic sau a decesului vascular la pacienţii cu boală vasculară aterosclerotică. Deşi beneficiile generale preventive secundare ale clopidogrelului le-au depăşit statistic pe cele ale aspirinei, beneficiile relative au fost modeste (reducerea riscului relativ, 8,7%; P = 0,04) şi, datorită heterogenităţii semnificative a populaţiei de studiu (P = 0,04), este posibil să nu confere beneficii superioare aspirinei la pacienţii cu boală cardiacă ischemică stabilă. Clopidogrelul este benefic atunci când este utilizat în asociere cu aspirina, la pacienţii cu UA/NSTEMI acut (vezi capitolul 10). Clopidogrelul este indicat ca alternativă la aspirina, în special la pacienţii cu sensibilitate la aspirină. Terapia combinată cu aspirină şi clopidogrel prezintă un beneficiu minim la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă şi nu poate fi recomandată pentru prevenirea secundară pe termen lung.

Au devenit disponibili antagonişti potenţi ai trombocitelor care inhibă calea comună finală de agregare a trombocitelor, receptorul glicoproteină trombocitară IIb/IIIa. Studiile cu antagonişti nepeptidici orali ai receptorului IIb/IIIa la pacienţii cu sindrom coronarian acut recent au fost dezamăgitoare şi au fost asociate cu o creştere a mortalităţii.149,150 Rolul acestor agenţi la pacienţii cu angină cronică stabilă nu a fost evaluat direct, dar este puţin probabil ca aceştia să aibă beneficii preventive secundare semnificative.

Terapia de scădere a lipidelor

Concentraţiile serice ale colesterolului trebuie evaluate la toţi pacienţii cu angină cronică stabilă pentru a detecta hipercolesterolemia şi trebuie tratate cu un inhibitor de reductază sau „statina" al hidroxi-3-metil glutaril coenzimei A, indiferent de concentraţia de colesterol seric (vezi capitolul 26). Au existat mai multe studii randomizate controlate la scară largă pentru a aborda problema terapiei hipolipemiante la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Studiul Scandinavian Simvastatin Survival Study [4S]151 a fost primul care a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă (reducere a riscului relativ, 30%) a ratei mortalităţii prin utilizarea statinelor la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi o concentraţie de colesterol seric de peste 210 mg/dL (mai mult de 5,5 mmol/L). Aceste beneficii în ceea ce priveşte mortalitatea au fost demonstrate atât cu simvastatină, cât şi cu pravastatina152, iar scopul terapiei pare a fi suprimarea concentraţiei serice de colesterol total la cel puţin sub 190 mg/dL (sub 5,0 mmol/L). Studiul Colesterol and Recurrent Events [CARE]152 a sugerat, în plus, că pacienţii cu concentraţii medii de colesterol (colesterol cu lipoproteine cu densitate

scăzută [LDL], 120 până la 150 mg/dL; 3,2 până la 3,9 mmol/L) ar trebui să fie de asemenea luați în considerare pentru terapia hipolipemiantă, deoarece este asociată cu o reducere relativă a riscului cardiac26 în viitor. Cu toate acestea, riscul absolut al unui eveniment cardiac ulterior este proporțional mai mic la pacienții cu astfel de concentrații normale, în special la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă. În schimb, o scădere mai agresivă a lipidelor pare să aibă beneficii suplimentare substanțiale la pacienții care au fost supuși grefei de bypass venos safene,153 și în astfel de circumstanțe, concentrațiile țintă de colesterol LDL ar trebui să fie sub 100 mg/dL (sub 2,6 mmol/L).

Studiul 4S151 a fost singurul studiu de mortalitate pe scară largă care a recrutat în mod specific pacienții cu angină cronică stabilă. Cu toate acestea, beneficiile terapiei hipolipemiante în angina cronică stabilă au fost demonstrate și în studiul Atorvastatin VErsus Revascularization Treatment [AVERT].154 Pe parcursul unei perioade de urmărire de 18 luni, acest studiu a putut să demonstreze că la pacienții cu angină cronică stabilă, atorvastatina a redus numărul de evenimente coronariene sau ischemice acute în spital. proceduri de revascularizare — în comparație cu intervenția cu PCI (13% față de 21%, respectiv). Cu toate acestea, PCI a fost asociată cu o îmbunătățire mai mare a simptomelor anginoase cronice decât atorvastatina (54% față de 41%, respectiv), și o mare parte a efectului observat este probabil să reflecte observațiile studiului RITA-2100 că PCI îmbunătățește simptomele cronice cu prețul unei creșteri mici, dar semnificative a evenimentelor ischemice pe termen scurt.

În studiile inițiale de prevenire secundară, pacienții au fost recrutați în mod predominant dacă concentrațiile serice ale colesterolului total erau peste un anumit prag - de obicei în jur de 190 mg/dL. S-a părut să existe un efect de prag în studiul CARE152 care a sugerat că nu există niciun merit în reducerea concentrațiilor serice de colesterol LDL la sub 120 mg/dL. Ulterior, Studiul privind protecția inimii155 a stabilit definitiv că toți pacienții cu boală coronariană ar trebui să primească terapie cu statine: riscul absolut absolut este important, mai degrabă decât concentrația de colesterol în sine. Dacă un pacient prezintă un risc ridicat, el sau ea va beneficia de reducerea colesterolului, indiferent de concentrația acestuia (adică, nu pare să existe un efect de prag pentru beneficiile terapiei cu statine). De exemplu, în Studiul de protecție a inimii, 155 de pacienți cu o concentrație totală de colesterol mai mică de 190 mg/dL au avut o rată a evenimentelor pe 5 ani de 22,1%, care a fost redusă la 16,9% prin simvastatină 40 mg pe zi. Astfel, un pacient cu angină cronică stabilă, diabet zaharat sau boală vasculară periferică va merita tratament cu statine chiar dacă concentrația sa totală de colesterol este de 136 mg/dL. O meta-analiză156 a 14 studii majore cu statine care încorporează 90.056 de indivizi a reafirmat aceste beneficii și sugerează că reducerea evenimentelor este proporțională cu reducerea colesterolului LDL (Fig. 12-15).

Cât de scăzută ar trebui să fie redusă concentrația de colesterol seric la pacienții cu angină cronică stabilă? Studiile PROVE-IT157 și, respectiv, TNT158 au evaluat dacă o terapie mai intensivă pentru scăderea lipidelor este asociată cu rezultate mai bune la pacienții cu boală coronariană recentă instabilă sau cronică stabilă. Ambele studii arată un beneficiu

consistent în reducerea concentraţiilor serice de colesterol LDL sub recomandările contemporane (la o medie de 62 până la 77 mg/dL). În studiul TNT158, 30 de pacienţi trataţi cu atorvastatină 80 mg pe zi timp de 5 ani vor evita 1 eveniment cardiovascular major în comparaţie cu cei cărora li se administrează atorvastatină 10 mg pe zi. Studiul IDEAL a comparat atorvastatina 80 mg pe zi cu simvastatină 20 mg pe zi ca prevenţie secundară la pacienţii cu un MI anterior.158a Colesterolul LDL obţinut a fost de 81 mg/dL comparativ cu 104 mg/dL în grupul cu simvastatină. Obiectivul principal compozit de deces coronarian, IM non-fatal sau stop cardiac resuscitat a avut tendinţa de a fi mai scăzut în grupul cu doze mari de atorvastatină (HR 0,89; 0,78 până la 1,01, P = 0,07); IM nefatale au fost reduse semnificativ cu doze mari de atorvastatină (HR 0,83; 0,71 până la 0,98; P = 0,02) pe o perioadă de urmărire mediană de 4,8 ani.

Alte clase de medicamente, cum ar fi fibraţii, scad, de asemenea, concentraţiile serice de lipide, dar, deşi se deduce, nu s-a demonstrat clar că reduc ratele mortalităţii în studiile randomizate controlate. O excepţie de la aceasta este studiul Veterans Affairs cu gemfibrozil, care a demonstrat beneficii preventive secundare semnificative ale creşterii concentraţiilor reduse de colesterol HDL (HDL). mai puţin) au beneficiat de gemfibrozil 1,2 g/zi, care a crescut concentraţiile de colesterol HDL cu 6% şi a redus concentraţiile de colesterol total şi trigliceride cu 4% şi, respectiv, 31%, fără a modifica concentraţiile de colesterol LDL. Prin urmare, fibrele trebuie luate în considerare la pacienţii cu LDL normale, dar cu concentraţii scăzute de colesterol HDL.

^-Blocante

Nu au existat studii randomizate controlate care să demonstreze că terapia cu P-blocante îmbunătăţeşte supravieţuirea la pacienţii cu angină cronică stabilă. Cu toate acestea, studiile post-IM66,160 hipertensiune arterială şi caz-control161 au arătat că pacienţii menţinuţi pe P-blocante sunt mai puţin probabil să aibă un eveniment vascular şi să aibă o rată de mortalitate redusă dacă ulterior prezintă un IM. Din aceste motive, credem că P-blocantele ar trebui să fie agenţii de primă linie de elecţie pentru pacienţii cu angină cronică stabilă. Mai mult, în ciuda afirmaţiilor contrare, studiile cu hipertensiune arterială162 şi angina pectorală63,65 indică faptul că P-blocantele sunt mai bine tolerate şi au mai puţine efecte secundare decât antagoniştii canalelor de calciu. Preocupările că terapia cu P-blocante este asociată cu o perfuzie periferică redusă, din cauza vasoconstricţiei adrenergice neopuse şi a blocării receptorilor vasculari P2, sunt nefondate,163 chiar şi la pacienţii cu boală vasculară periferică. P-blocantele pot avea beneficii preventive secundare semnificative la pacienţii cu boală vasculară periferică – aşa cum sugerează reducerile marcate ale mortalităţii perioperatorii şi ale ratelor de IM la astfel de pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale vasculare majore.164

Din cauza factorului de risc comun al fumatului, mulţi pacienţi cu angină au boală pulmonară obstructivă cronică şi li se refuză terapia cu P-blocante din cauza îngrijorării de a provoca bronhospasm. Cu toate acestea, există un număr mare de date de observaţie care demonstrează că pacienţii cu boală pulmonară obstructivă obţin beneficii similare în ceea ce priveşte mortalitatea (reducere de 40% a riscului relativ) după IM cu terapie cu P-

blocante.160 Prin urmare, acestor pacienţi ar trebui să li se administreze o încercare a P-blocantei, deoarece majoritatea tolerează bine terapia. Dacă există o îngrijorare reală cu privire la bronhospasmul reversibil semnificativ clinic, trebuie efectuată spirometrie formală în prezenţa şi absenţa unui agonist P2, cum ar fi 5 mg salbutamol nebulizat.

Pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă şi insuficienţă cardiacă coexistentă sunt în mod deosebit expuşi riscului şi ar trebui să li se administreze, de asemenea, terapie cu blocante P ca agent de elecţie. Au existat mai multe studii randomizate controlate la scară largă care au demonstrat beneficii majore în ceea ce priveşte mortalitatea şi morbiditatea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la severă165,166 care au fost menţinute sub terapie cu P-blocante. Deşi sunt necesare o creştere precaută a dozei şi o observare clinică atentă pentru decompensarea cardiacă, ratele de retragere ale pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de la terapia cu P-blocante sunt modeste (15%) şi echivalente cu cele pentru placebo.

Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei

Beneficiile majore în materie de morbiditate şi mortalitate ale terapiei cu inhibitori ai ECA au fost demonstrate pentru prima dată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Evenimente (%)

Controlul tratamentului RR (Cl)

Grupuri (45.002) (45.054)

Boala anterioară:

Hipertensiune arterială tratată:

0,78 (0,74-0,84)

0,77 (0,68-0,87)

0,72 (0,66-0,80)

0,74 (0,69-0,79)

0,81 (0,76-0,88)

0,76 (0,72-0,80)

0,82 (0,73-0,93)

0,79 (0,74-0,84)

0,75 (0,70-0,81)

0,78 (0,69-0,87)

0,77 (0,73-0,81)

0,77 (0,73-0,81)

0,76 (0,68-0,85)

0,76 (0,66-0,88)

0,76 (0,71—0,82)

0,78 (0,72-0,84)

0,76 (0,68-0,84)

0,77 (0,71—0,83)

0,78 (0,72-0,85)

0,76 (0,70-0,84)

0,76 (0,70-0,83)

0,77 (0,71—0,84)

0,78 (0,71-0,85)

0,77 (0,71—0,84)

0,76 (0,69-0,83)

0,77 (0,74-0,80)

Test global pentru eterogenitate: x^-15,1; p=0,4

0,5 1,0 1,5

Controlul tratamentului

mai bine mai bine

Efectul tratamentului P <0,0001

Figura 12-15 Beneficiile terapiei cu statine în subgrupuri de populaţii cu risc (panoul/eft] sunt proporţionale cu reducerile concentraţiilor de colesterol din lipoproteinele cu densitate joasă (panoul din dreapta). Conversia concentraţiei de colesterol; 1 mmol/L = 38 mg/dL. (Reprodus cu permisiunea de la Colesterol Treatment Trialists' Collaboration [Ll. ;366:1267]).

dovezi din Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE]169 şi din studiul european privind reducerea evenimentelor cardiace cu Perindopril în studiile privind boala coronariană stabilă [EUROPA].170 Studiul HOPE169 a fost un studiu controlat randomizat pe scară largă de 9297 de pacienţi cu risc ridicat cu boală vasculară cronică (55% absenţa insuficienţei cardiace cronice documentate stabil. Pe parcursul celor 4,5 ani de urmărire, ramiprilul a fost asociat cu reduceri ale mortalității de toate cauzele, IM şi accident vascular cerebral.169 Aceste efecte benefice păreau a fi independente de scăderile asociate ale tensiunii arteriale şi au fost deosebit de marcate la pacienţii cu diabet zaharat.171 Aceste constatări au fost ulterior confirmate în studiul EUROPA asupra pacienţilor cu boală coronariană stabilă13,1765. Perindopril 8 mg pe zi a fost asociat cu o reducere cu 20% a riscului relativ al probabilității decesului cardiovascular, infarctului miocardic sau stop cardiac: 50 de pacienţi au trebuit să fie trataţi timp de 4 ani pentru a evita un eveniment. Studiul Prevenirea evenimentelor cu inhibiția enzimei de conversie a angiotensinei [PEACE]172 contrastează cu studiile HOPE169 şi EUROPA170, deoarece nu a reuşit să demonstreze un beneficiu al trandolaprilului la 8290 de pacienţi cu boală coronariană stabilă. Cu toate acestea, rata evenimentelor din acest studiu a fost neaşteptat de scăzută şi a fost sub rata din braţele de tratament atât ale studiilor HOPE, cât şi ale studiilor EUROPA.169,170.

Toți pacienții cu angină pectorală cronică stabilă cu o rată estimată a evenimentelor pe 10 ani > 15% trebuie menținute sub terapie cronică cu inhibitori ai ECA din cauza beneficiilor majore asociate preventive secundare.

Revascularizare coronariană

Nu au existat studii randomizate controlate care să demonstreze că PCI îmbunătățește prognosticul pe termen lung și supraviețuirea la pacienții cu angină cronică stabilă. Într-adevăr, mai multe studii au indicat că PCI este asociată cu un prognostic pe termen mediu mai prost decât terapia medicală.100,154 În schimb, în grupurile selectate, CABG este asociată cu reduceri semnificative ale ratelor mortalității în comparație cu terapia medicală. Comparațiile dintre beneficiile prognostice ale PCI și CABG nu au demonstrat diferențe semnificative statistic între cele două abordări,102,103, dar acest lucru nu stabilește echivalența. În contextul anginei cronice stabile, PCI rămâne un tratament important pentru ameliorarea simptomelor, dar este asociat cu un mic risc precoce.

Chirurgie de bypass a arterei coronare

În comparaţie cu terapia medicală, CABG îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung (10 ani) la pacienţii cu angină stabilă. Analiza subgrupului demonstrează că pacienţii cu stenoză a tulpinii principale stângi mai mult de 50% au avut cel mai mare beneficiu de supravieţuire în cazul CABG. CABG. Pacienţii cu funcţie anormală a ventriculului stâng sau cu teste de efort puternic pozitive obţin un beneficiu absolut mai mare de supravieţuire din CABG decât din terapia medicală.

Beneficiul de supravieţuire pentru chirurgia arterelor coronare este, prin urmare, legat de severitatea bolii coronariene. Cei cu boala coronariană cea mai severă au cel mai mult de câştigat din chirurgia arterei coronare, iar beneficiile sunt cele mai mari la cei cu boala tulpina principală stângă, urmaţi de cei cu boală a trei vase şi apoi de cei cu boala a unui sau două vase (vezi Fig. 12-10 şi 12-13). Dovezi observaţionale suplimentare din baza de date de la Universitatea Duke susţin observaţia că pacienţii cu boală a două vase care implică LAD proximal şi cei cu boală a trei vase au un raport de risc mai mic (pentru mortalitate) cu CABG decât cei care primesc tratament medical.106

Este important de remarcat faptul că, în studiile citate mai devreme, un număr semnificativ de pacienţi cu boală a trei vase care au fost iniţial randomizaţi pentru terapie medicală au trecut la operaţie (41% la 10 ani). Aceste studii nu sunt, prin urmare, o comparaţie unică a intervenţiei chirurgicale şi a terapiei medicale, ci mai degrabă o comparaţie a tratamentului chirurgical iniţial faţă de tratamentul medical iniţial. Acest factor a diluat beneficiile observate ale CABG, deoarece o proporţie mare dintre pacienţii randomizaţi iniţial la terapie medicală ar fi putut obţine un beneficiu de supravieţuire în urma intervenţiei chirurgicale. În meta-analiza lui Yusuf şi colegii,138 doar 9,9% dintre pacienţi au primit o grefă de arteră mamară internă şi doar 25% dintre pacienţii cărora li s-a efectuat CABG au primit agenţi antiplachetari. Este posibil ca aceste studii randomizate controlate să fi subestimat beneficiile CABG şi să nu ia în considerare îmbunătăţirile tehnicilor chirurgicale (vezi Fig. 12-10).174

POTENŢIALE TERAPII DE VIITOR

Angiogeneza

Angiogeneza este un domeniu nou de interes care are potenţial terapeutic la pacienţii consideraţi nepotriviţi pentru mijloacele convenţionale de revascularizare coronariană. Factorii de creştere care pot induce creşterea vaselor noi, cum ar fi factorul de creştere a endoteliului vascular (VEGF) sau factorul de creştere a fibroblastului de bază, sunt administraţi în zonele miocardului ischemic, fie ca peptidă matură175, fie prin terapie de transfer genic,176,177 pentru a îmbunătăţi formarea vaselor de sânge colaterale şi, prin urmare, a îmbunătăţi fluxul sanguin şi perfuzia miocardică.

Studiile timpurii în circulaţia la nivelul membrelor inferioare178 au sugerat că pot exista beneficii clinice majore dintr-o astfel de abordare la pacienţii cu boală vasculară periferică şi ischemie critică. Deşi există îngrijorări cu privire la potenţialul de transformare

sarcomatoasă, studiile pilot preliminare în patul vascular coronarian au sugerat că implantarea de microsfere impregnate cu factor de creştere a fibroblastelor de bază175 sau transferul genic al VEGF176,177 în teritorii ischemice, viabile, dar nu grefabile ale miocardului poate duce la o îmbunătăţire semnificativă a perfuziei miocardice fără a provoca perfuzia mea.

Referinţe

Davies M: Fiziopatologia sindroamelor coronariene acute. Heart 2000;83:361.

Gandhi MM, Lampe F, Wood DA: Incidenţa anginei pectorale stabile. Eur Heart J 1992;13:181.

Balarajan R: Diferenţele etnice în mortalitatea prin boala cardiacă ischemică în Anglia şi Ţara Galilor. BMJ 1991;302:500.

Sytkowski P, Kannel W, D'Agostino R: Modificări ale factorilor de risc şi scăderea mortalităţii din cauza bolilor cardiovasculare.

N Engl J Med 1990;322:1635.

Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al: Un studiu de boală coronariană care investighează rezultatul cu nifedipină investigatorii sistemului terapeutic gastrointestinal: Efectul nifedipinei cu acţiune lungă asupra mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare la pacienţii cu angină pectorală stabilă care necesită tratament (trial ACTION): studiu controlat randomizat. Lancet. 2004;364:849.

Grupul de studiu IONA: Efectul nicorandilului asupra evenimentelor coronariene la pacienţii cu angină stabilă: studiul randomizat Impactul Nicorandil în angină (IONA). Lancet. 2002;359:1269.

Califf RM, Mark DB, Harrell FE, et al: Importanţa măsurilor clinice ale ischemiei în prognosticul pacienţilor cu boală coronariană documentată. J Am Coll Cardiol 1988;11:20.

Kannel WB, Feinleib M: Istoria naturală a anginei pectorale în studiul Framingham: prognostic şi supravieţuire. Am J Cardiol 1972;29:154.

Norell M, Lythall D, Coghlan G şi colab.: Valoarea limitată a electrocardiogramei de repaus în evaluarea pacienţilor cu durere toracică cu debut recent: lecţii de la o clinică de durere toracică. Br Heart J 1992;67:53.

Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF: Corelaţia între depresia segmentului de repaus, testarea la efort, angiografia coronariană şi prognosticul pe termen lung. Am Heart J 1991;122:1617.

The Veterans Administration Coronary Bypass Surgery Cooperative Study Group: Unsprezece ani de supravieţuire în cadrul unui studiu randomizat al Veterans

Administration de bypass coronarian pentru angina pectorală stabilă. N Engl J Med 1984;311:1333.

Grupul European de Studiu de Chirurgie Coronariană: Rezultatele pe termen lung ale studiului prospectiv randomizat al intervenției chirurgicale de bypass coronarian în angina pectorală stabilă. Lancet 1982;2:1173.

Fletcher GF, Baladay G, Froelicher VF, et al: Standarde de exerciții: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Asociația Americană a Inimii. Circulation 1995;91:580.

Mark DB, Shaw L, Harrell FE și colab.: Valoarea prognostică a unui scor de efort pe banda de alergare la pacienții ambulatori cu suspiciune de boală coronariană. N Engl J Med 1991;325:849.

Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al: Valoarea testării de efort în determinarea clasificării riscului și a răspunsului la grefarea bypass-ului coronarian în boala coronariană cu trei vase: un raport din registrul Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS). Am J Cardiol 1987;60:262.

Morise AP, Detrano R, Bobbio M, et al: Dezvoltarea și derivarea unui algoritm derivat de regresie logistică pentru estimarea probabilității incrementale a bolii coronariene înainte și după testarea efortului. J Am Coll Cardiol 1992;20:1187.

Brown KA: Valoarea prognostică a imagisticii perfuziei miocardice cu taliu-201: Un instrument de diagnostic devine major. Circulation 1991;83:363.

Ladenheim ML, Pollock BH, Rosanski A și colab.: Amploarea și severitatea hipoperfuziei miocardice ca predictori ai prognosticului la pacienții cu suspiciune de boală coronariană. J Am Coll Cardiol 1986;7:464.

Travin MI, Boucher CA, Newell JB, et al: Variabile asociate cu un prognostic prost la pacienții cu un test de efort ischemic cu taliu-201. Am Heart J 1993;125:335.

Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ și colab.: Supraviețuirea îmbunătățită a pacienților tratați chirurgical cu boală coronariană triplă și angină pectorală severă: un raport din registrul Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS). J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:487.

O'Keefe JH, Barnhart CSS, Bateman TM: Comparație între ecocardiografia de stres și scintigrafia de perfuzie miocardică pentru diagnosticarea bolii coronariene și evaluarea severității acesteia. Am J Cardiol 1995;75:1D.

Krivocavitch J, Child JS, Gerber RS și colab.: Utilitatea prognostică a ecocardiografiei de stres pozitiv sau negativ pentru prezicerea evenimentelor cardiace în următoarele 12 luni. Am J Cardiol 1993; 71:641.

Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al: Ghidurile ACC/AHA pentru testarea la efort. J Am Coll Cardiol 1997;30:260.

Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS: Utilizarea scorului de calciu al arterei coronare pentru a prezice evenimentele de boală coronariană: o revizuire sistematică şi meta-analiză. Arch Intern Med 2004;164:1285.

Raggi P, Cooil B, Shaw LJ şi colab.: Progresia calciului coronarian la scanarea tomografică cu fascicul de electroni în serie este mai mare la pacienţii cu infarct miocardic viitor. Am J Cardiol 2003;92:827.

Leber AW, Knez A, von Ziegler F, şi colab.: Cuantificarea leziunilor coronariene obstructive şi nonobstructive prin tomografie computerizată cu 64 de secţiuni: un studiu comparativ cu angiografie coronariană cantitativă şi ultrasunete intravascular. J Am Coll Cardiol. 2005;46:147.

Califf RM, Phillips HR, Hindman MC şi colab.: Valoarea prognostică a scorului de risc al arterei coronare. J Am Coll Cardiol 1985;5:1055.

Proudfit WJ, Bruschke AV, MacMillan JP şi colab.: Studiu de supravieţuire pe cincisprezece ani al pacienţilor cu boală coronariană obstructivă. Circulation 1983;68:986.

Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F şi colab.: Un scor pentru prezicerea riscului de deces din cauza bolilor cardiovasculare la adulţii cu tensiune arterială crescută, pe baza datelor individuale ale pacienţilor din studiile controlate randomizate. BMJ. 2001;323:75.

Hâheim LL, Holme I, Hjermann I, şi colab., Previzibilitatea factorilor de risc în ceea ce priveşte incidenţa şi mortalitatea infarctului miocardic şi mortalitatea totală: o urmărire de 12 ani a studiului Oslo, Norvegia. J Intern Med 1993;234:17.

Jorenby DE: Strategii de renunţare la fumat pentru secolul 21. Tiraj 2001; 104:e51-e52.

Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, et al: Atributele intervenţiilor de succes pentru renunţarea la fumat în practica medicală: O meta-analiză a 39 de studii controlate. JAMA 1988;259:2883.

Silagy C, Mant D, Fowler G şi colab: Terapia de substituţie cu nicotină pentru renunţarea la fumat (Revizuirea Cochrane). În Biblioteca Cochrane, numărul 2, 1997. Oxford: Actualizare software.

Miller N, Frieden TR, Liu SY, et al: Eficacitatea unui program de distribuţie pe scară largă a plasturilor cu nicotină gratuit:

O evaluare prospectiva. Lancet. 2005;365:1849.

Hughes J, Stead L, Lancaster T: Antidepresive pentru renunţarea la fumat. Cochrane Database Syst Rev, 18 octombrie 2004;(4): CD000031.

Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M: Intervenţii de prevenire a recăderilor pentru renunţarea la fumat. Cochrane Database Syst Rev, 25 ianuarie 2005;(1):CD003999

Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, et al: Revizuirea sistematică a studiilor de intervenţie dietetică pentru a scădea colesterolul total din sânge la subiecţii care trăiesc liber. BMJ 1998;316:1213.

Acquilani R, Tramarin R, Pedretti RFE, et al: În ciuda respectării bune, dieta foarte săracă în grăsimi nu atinge obiectivele recomandate de colesterol la pacienţii ambulatori cu boală coronariană. Eur Heart J 1999;20:1020.

de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al: Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in the secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994;343:1454.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF şi colab.: Efectele modificărilor aportului de grăsimi, peşte şi fibre asupra morţii şi a reinfarctului miocardic: studiu privind dieta şi reinfarctul. Lancet 1994;343:1454.

Procesul GISSI-Prevenzione. Suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi vitamina E după infarct miocardic: rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Lancet 1999; 354:447.

Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R şi colab.: Aportul de vitamine antioxidante şi mortalitatea coronariană într-un studiu longitudinal al populaţiei. Am J Epidemiol 1994;139:1180.

Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, et al: Vitamine antioxidante dietetice şi moartea din cauza bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. N Engl J Med 1996;334:1156.

Singh RB, Rastogi SS, Verma R şi colab.: Studiu randomizat controlat al dietei cardioprotectoare la pacienţii cu infarct miocardic acut recent: Rezultatele unui an de urmărire. BMJ 1992;304:1015.

Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al: Consumul de vitamina E şi riscul de boală coronariană la femei. N Engl J Med 1993;328:1444.

Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al: Consumul de vitamina E şi riscul de boală coronariană la bărbaţi. N Engl J Med 1993;328:1450.

Grupul de studiu pentru prevenirea cancerului cu alfa-tocoferol, beta caroten: efectul vitaminei E şi al beta carotenului asupra incidenţei cancerului pulmonar şi a altor tipuri de cancer la bărbaţii fumători. N Engl J Med 1994;330:1029.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Suplimentarea cu vitamina E şi evenimentele cardiovasculare la pacienţii cu risc ridicat. N Engl J Med 2000;342:154.

Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL şi colab.: Consumul moderat de alcool a crescut nivelurile de lipoproteine de înaltă densitate şi subfracţiile acesteia şi a scăzut riscul de infarct miocardic. N Engl J Med 1993;329:1829.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM şi colab.: Indicele de masă corporală şi mortalitatea într-o cohortă prospectivă de adulţi din SUA. N Engl J Med 1999;341:1097.

Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ şi colab.: Grupul de studiu RIO-Europe: Efectele blocantului receptorului canabinoid-1 rimonabant asupra scăderii în greutate şi asupra factorilor de risc cardiovascular la pacienţii supraponderali: 1 an de experienţă din studiul RIO-Europe. Lancet 2005;365:1389.

Grupul UKPDS Prospective Diabetes Study (UKPDS): Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicaţiilor la pacienţii supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854.

Grupul de cercetare pentru controlul diabetului şi a complicaţiilor: efectul tratamentului intensiv al diabetului asupra dezvoltării şi progresiei complicaţiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. N Engl J Med 1993; 329:977.

Malmberg K: Studiu prospectiv randomizat al tratamentului intensiv cu insulină asupra supravieţuirii pe termen lung după infarct miocardic acut la pacienţii cu diabet zaharat. Grupul de studiu DIGAMI (Diabet zaharat, perfuzie cu insulina glucoza in infarctul miocardic acut). BMJ 1997;314:1512.

Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al: Stare glicometabolică la internare: Marker de risc important al mortalităţii la pacienţii trataţi în mod convenţional cu diabet zaharat şi infarct miocardic acut: rezultate pe termen lung ale studiului Diabet şi infuzie de insulină-glucoză în infarct miocardic acut (DIGAMI). Circulation 1999;99:2626.

Programul de diabet al grupului universitar: un studiu al efectelor agenţilor hipoglicemici asupra complicaţiilor vasculare la pacienţii cu diabet zaharat la adulţi. Diabet 1976; analiza regresiei. BMJ 1999;318:1730.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparaţie cu tratamentul convenţional şi riscul de complicaţii la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837.

Thompson DR, Bowman GS, Kitson AL, et al: Reabilitarea cardiacă în Regatul Unit: Orientări şi standarde de audit. Heart 1996;75:89.

Dugmore LD, Tipson RJ, Phillips MH, et al: Modificări în fitness cardiorespirator, bunăstare psihologică, calitatea vieţii şi statutul profesional în urma unui program de reabilitare a exerciţiilor cardiace de 12 luni. Heart 1999;81:359.

Todd IC, Ballantyne D: Efectul antrenamentului fizic asupra sarcinii ischemice totale, evaluat prin monitorizarea electrocardiografică ambulatorie de 24 de ore. Br Heart J 1992;68:560.

Chua TP, Lipkin DP: Reabilitarea cardiacă ar trebui să fie disponibilă tuturor celor care ar beneficia. BMJ 1993;306:731.

Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al: Angioplastia coronariană percutanată în comparaţie cu antrenamentul fizic la pacienţii cu boală coronariană stabilă:

Un studiu randomizat. Circulaţie. 2004;109:1371.

Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al: Meta-analiză a traseelor care compară beta-blocante, antagonişti de calciu şi nitraţi pentru angina pectorală stabilă. J Am Coll Cardiol 1999;281:1927.

Stone PH, Gibson RS, Glasser SP şi colab.: Comparaţie între propranolol, diltiazem şi nifedipină în tratamentul ischemiei ambulatorii la pacienţii cu angină stabilă. Tiraj 1990;82:1962.

Dargie HJ, Ford I, Fox KM: Total Ischemic Burden European Trial (TIBET). Efectele ischemiei şi tratamentul cu atenolol, nifedipină SR şi combinaţia lor asupra evoluţiei la pacienţii cu angină cronică stabilă. Eur Heart J 1996;7:104.

Freemantle N, Cleland J, Young P, et al: Ş-Blockade after myocardial infarct: Systematic review and meta regresion analysis. BMJ 1999;318:1730.

Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, et al: Riscul relativ de boală coronariană incidentă asociat cu încetarea recentă a utilizării blocantelor Ş. JAMA 1990;263:1653.

Grupul danez de studiu privind Verapamilul în infarctul miocardic: Efectul verapamilului asupra mortalităţii şi evenimentelor majore după infarctul miocardic acut (The Danish Verapamil Infarction Trial-DAVIT II). Am J Cardiol 1990; 66:779.

Rodrigues EA, Kohli RS, Hains ADB şi colab.: Comparaţie între nicardipină şi verapamil în managementul anginei cronice stabile. Int J Cardiol 1988;18:357.

Friedensohn A, Meshulam R, Schlesinger Z: Comparaţie randomizată dublu-orb a efectelor retardului de dinitrat de izosorbid, verapamil cu eliberare susţinută şi combinaţia lor asupra episoadelor ischemice miocardice. Cardiology 1991;79(Suppl 2):31.

Steffensen R, Grande P, Pedersen F şi colab: Efectele atenololului şi diltiazemului asupra toleranţei la efort şi a ischemiei ambulatorii. Int J Cardiol 1993;40:143.

van der Does R, Eberhardt R, Derr I, et al: Tratamentul anginei cronice stabile cu carvedilol în comparaţie cu nifedipină cu eliberare lentă. Eur Heart J 1991;12:60.

Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al: Un studiu prospectiv, randomizat, dublu orb, încrucişat pentru a compara eficacitatea şi siguranţa terapiei cronice cu nifedipină cu cea a dinitratului de izosorbid şi combinaţia lor în tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice. Tiraj 1990;82:1954.

Packer M, O'Connor CM, Ghali JK şi colab., pentru grupul de studiu prospectiv randomizat de evaluare a supravieţuirii amlodipinei: Efectul amlodipinei asupra mortalităţii şi morbidităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med 1996;335:1107.

Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa mononitratului de izosorbid cu eliberare prelungită pentru angina pectorală stabilă. Am J Cardiol 1993;72:1249.

Parker JO, Farrell B, Lahey KA, et al: Efectul intervalelor dintre doze asupra dezvoltării toleranţei la dinitrat de izosorbid. N Engl J Med 1987;316:1440.

DeMots H, Glasser SP: Terapia cu nitroglicerină transdermică intermitentă în tratamentul anginei cronice stabile. J Am Coll Cardiol 1989;13:786.

Levy WS, Katz RJ, Wasserman AG: Metionina restabileşte răspunsul venodilativ la nitroglicerină după dezvoltarea toleranţei. J Am Coll Cardiol 1991;17:474.

Bauer JA, Fung HL: Efecte hemodinamice diferenţiate şi proprietăţi de toleranţă ale nitroglicerinei şi a unui S-nitrozotiol în insuficienţa cardiacă experimentală. J Pharmacol Exp Ther 1991;256:249.

Langford EJ, Brown AS, Wainwright RJ şi colab.: Inhibarea activităţii trombocitelor de către S-nitrozoglutation în timpul angioplastiei coronariene. Lancet 1994; 344:1458.

Matsubara T, Minatoguchi S, Matsuo H, et al: Trei minute, dar nu un minut, ischemia şi nicorandilul au un efect de precondiţionare la pacienţii cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 2000;35:345.

Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM: Cardioprotecţie prin deschiderea canalului K(ATP) în angina instabilă. Eur Heart J 1999; 20:51.

Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, pentru anchetatorii ACME pentru afacerile veteranilor: o comparaţie a angioplastiei cu terapia medicală în tratamentul bolii coronariene cu un singur vas. N Engl J Med 1992;326:10.

Investigatorii EPISTENT: Studiu randomizat controlat cu placebo şi controlat cu angioplastie cu balon pentru a evalua siguranţa stentului coronarian cu utilizarea blocadei glicoproteinei plachetare-IIb/IIIa. Lancet 1998;352:87.

Jollis JG, Peterson ED, DeLong ER, et al: Relaţia dintre volumul procedurilor de angioplastie coronariană la spitalele care tratează beneficiarii Medicare şi mortalitatea pe termen scurt.

N Engl J Med 1994;331:1625.

Ellis SG, Weintraub W, Holmes D, et al: Relaţia dintre volumul operatorului şi experienţa cu rezultatul procedural al revascularizării coronariene percutanate la spitalele cu volume de intervenţie ridicate. Circulation 1997;95:2479.

Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfield JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO. Actualizarea ghidurilor ACC/AHA/SCAI 2005 pentru intervenţia coronariană percutanată: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de

redactare ACC/AHA/SCAI pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru intervenţia coronariană percutanată). Colegiul American de Cardiologie Wed Site. Disponibil la: http://www.acc.org/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf.

Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al, pentru STent REStenosis Study Investigators: O comparaţie randomizată a plasării de stent coronarian şi a angioplastiei cu balon în tratamentul bolii coronariene. N Engl J Med 1994;331:496.

Gruentzig AR, King SB, Schlumpf M, Siegenthaler W: Urmărire pe termen lung după angioplastia coronariană transluminală percutanată: experienţa timpurie din Zurich. N Engl J Med 1987;316:1127.

Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H şi colab.: Restenoză după angioplastie coronariană transluminală percutanată de succes: Urmărirea angiografică în serie a 229 de pacienţi. J Am Coll Cardiol 1988;12:616.

Topol EJ, Califf RM, Weisman HF şi colab.: Studiu randomizat de intervenţie coronariană cu anticorpi împotriva integrinei IIb/IIIa trombocitelor pentru reducerea restenozei clinice: Rezultate la şase luni: Investigatorii EPIC. Lancet 1994;343:881.

Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, şi colab., pentru Grupul de studiu Benestent: O comparaţie a implantării de stent extensibil cu balon cu angioplastia cu balon la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 1994;331:489.

Knight CJ, Curzen NP, Groves PH şi colab.: Implantarea de stenting reduce restenoza la pacienţii cu rezultate suboptime după angioplastia coronariană. Eur Heart J 1999;20:1783.

Serruys PW, Emannuelsson H, van der Giessen W, şi colab: Stenturi Palmaz-Schatz acoperite cu heparină în arterele coronare umane: Rezultatul timpuriu al studiului pilot Benestent-II. Circulation 1996;93:412.

Versaci F, Gaspardone A, Tomai F şi colab.: O comparaţie a stentării arterei coronare cu angioplastia pentru stenoza izolată a arterei coronare descendente anterioare stângi proximale.

N Engl J Med 1997;336:817.

Rankin JM, Spinelli JJ, Carere RG şi colab.: Rezultat clinic îmbunătăţit după utilizarea pe scară largă a stentului arterei coronare în Canada. N Engl J Med 1999;341:1957.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al: Investigatorii SIRIUS: Stenturi cu eluţie de sirolimus versus stenturi standard la pacienţii cu stenoză într-o arteră coronară nativă. N Engl J Med 2003;349:1315.

Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ şi colab., pentru Grupul de studiu de prognostic al angioplastiei multivasale: determinanţi morfologici şi clinici coronarieni ai rezultatului procedurii cu angioplastie pentru boala coronariană multivasală. Circulation 1990;82:1193.

Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, et al., pentru Veterans Affairs Study of Angioplasty Compared to Medical Therapy Investigators: O comparaţie a scorurilor de calitate a vieţii la pacienţii cu angină pectorală după angioplastie comparativ cu după terapia medicală: Rezultatele unui studiu clinic randomizat. Circulation 1995;92:1710.

Participanţii la studiul RITA-2: angioplastia coronariană versus terapia medicală pentru angină: al doilea studiu cu intervenţie randomizată pentru tratamentul anginei (RITA-2). Lancet 1997;350:461.

Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, şi colab.: Calitatea vieţii după angioplastie coronariană sau tratament medical continuat pentru angina pectorală: urmărire pe trei ani în studiul RITA-2. Tratamentul cu intervenţie randomizată al anginei. J Am Coll Cardiol 2000;35:907.

Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF şi colab.: Meta-analiză a studiilor randomizate care compară angioplastia coronariană cu bypass-ul. Lancet 1995;346:1184.

Investigatorii Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI): comparaţie între operaţia de bypass coronarian cu angioplastia la pacienţii cu boală multivasală. N Engl J Med 1996;335:217.

Serruys PW, Unger F, Sousa JE, şi colab: Comparaţie între intervenţia chirurgicală de bypass coronarian şi stentarea pentru tratamentul bolii multivasale. N Engl J Med 2001;344:1117.

Investigatorii studiului cu stent sau chirurgie: chirurgia bypass coronarian versus intervenţia coronariană percutanată cu implantare de stent la pacienţii cu boală coronariană multivasală: un studiu controlat randomizat. Lancet 2002;360:965.

Mark DB, Nelson CL, Califf RM şi colab.: Evoluţia continuă a terapiei pentru boala coronariană: rezultate iniţiale din era angioplastiei coronariene. Tiraj 1994;89:2015.

Jones RH, Kesler K, Phillips HR şi colab.: Beneficiile de supravieţuire pe termen lung ale grefei bypass-ului coronarian şi angioplastiei transluminale percutanate la pacienţii cu boală coronariană. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1013.

Participanţii la studiul RITA: angioplastia coronariană versus bypassul coronarian: studiul cu intervenţie randomizată pentru tratamentul anginei (RITA). Lancet 1993;341:573.

Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, şi colab.: Linii directoare pentru angioplastia coronariană transluminală percutanată: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Comitet on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol 1993;22:2033.

Weintraub WS, Jones EL, Craver JM şi colab: Frecvenţa repetării bypass-ului coronarian sau a angioplastiei coronariene după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian folosind grefe de venă safenă. Am J Cardiol 1994;73:103.

Stephan WJ, O'Keefe JH, Piehler JM şi colab.: Angioplastia coronariană versus grefarea repetată a bypass-ului coronarian pentru pacienţii cu o intervenţie chirurgicală anterioară. J Am Coll Cardiol 1996;28:1140.

Weintraub WS, Jones EL, Morris DC şi colab.: Rezultatul intervenţiei chirurgicale de bypass coronarian reoperator versus angioplastia coronariană după o intervenţie chirurgicală anterioară de bypass. Tiraj 1997; 95:868.

Altmann DB, Racz M, Battleman DS şi colab.: Reducerea complicaţiilor angioplastiei după introducerea stenturilor coronariene: rezultate dintr-o serie consecutivă de 2242 de pacienţi. Am Heart J 1996;132:503.

Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al: Stenturi intravasculare pentru a preveni ocluzia şi restenoza după angioplastia transluminală. N Engl J Med 1987;316:701.

Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK şi colab.: Stentarea intracoronară pentru închiderea acută şi ameninţată care complică angioplastia coronariană transluminală percutanată. Circulation 1992;85:916.

Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al, pentru Grupul de studiu Benestent: Beneficiul continuat al stentului coronarian versus angioplastia cu balon: Urmărirea clinică de un an a studiului Benestent. J Am Coll Cardiol 1996;27:255.

Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al: Stenting In Chronic Coronary Occlusion (SICCO): Un studiu randomizat controlat de adăugare a implantării de stent după o angioplastie cu succes. J Am Coll Cardiol 1996;28:1444.

Rubartelli P, Niccoli L, Verna E şi colab.: Implantarea de stent versus angioplastia cu balon în ocluzia coronariană cronică: rezultate pentru studiul GISSOC. J Am Coll Cardiol 1998;32:90.

Hoher M, Wohrle J, Grebe OC şi colab: Un studiu randomizat de stentare electivă după recanalizarea cu balon a ocluziilor totale cronice. J Am Coll Cardiol 1999;34:722.

Savage MP, Douglas JS, Fischman DL şi colab.: Plasarea stentului în comparaţie cu angioplastia cu balon pentru grefele de bypass coronarian obstrucţionate: Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. N Engl J Med 1997;337:740.

Colombo A, Ferraro M, Itoh A, şi colab.: Rezultatele stentului coronarian pentru restenoză. J Am Coll Cardiol 1996;28:830.

Erbel R, Haude M, Hopp HW şi colab., pentru studiul REstenosis STent (REST): Stentarea arterei coronare în comparaţie cu angioplastia cu balon pentru restenoză după angioplastia iniţială cu balon. N Engl J Med 1998;339:1672.

Serruys PW, van Hout B, Bonnier H şi colab.: Comparaţie randomizată a implantării stenturilor acoperite cu heparină cu angioplastie cu balon la pacienţi selectaţi cu boală coronariană. Lancet 1998;352:673.

Rodriguez A, Ayala F, Bernardi V, et al: Angioplastie optimă cu balon coronarian cu stenting provizoriu versus stent primar (OCBAS): Rezultate imediate şi pe termen lung. J Am Coll Cardiol 1998;32:1351.

Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y şi colab.: Urmărire de trei ani după implantarea stentului metalic al arterei coronare. N Engl J Med 1996;334:561.

Betriu A, Masotti M, Serra A şi colab.: Comparaţie randomizată a implantării de stent coronarian şi a angioplastiei cu balon

în tratamentul leziunilor coronariene de novo (START): o urmărire de patru ani. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1498.

Colaborarea cercetătorilor antitrombotici: metaanaliza în colaborare a studiilor randomizate de terapie antiplachetă pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic şi accidentului vascular cerebral la pacienţii cu risc ridicat. BMJ 2002;324: 71.

Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A şi colab.: O comparaţie randomizată a terapiei antiplachetare şi anticoagulante după plasarea de stenturi coronariene. N Engl J Med 1996; 334:1084.

Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al, pentru STent Anticoagulation Restenosis Study Investigators: Un studiu clinic care compară trei regimuri de medicamente antitrombotice după stentarea arterei coronare. N Engl J Med 1998;339:1665.

Berger PB, Bell MR, Rihal CS şi colab.: Clopidogrel versus ticlopidină după plasarea stentului intracoronar. J Am Coll Cardiol 1999;34:1891.

Brookes CIO, Sigwart U: Îmblanzirea trombocitelor în stentarea coronariană: Ticlopidină scoasă, clopidogrel înăuntru? Heart 1999;82:651.

Kong DF, Califf RM, Miller DP şi colab.: Rezultatele clinice ale agenţilor terapeutici care blochează integrina glicoproteină IIb/IIIa în boala cardiacă ischemică. Circulation 1998;98:2829.

Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, şi colab.: Stenting intracoronar şi regim antitrombotic-Acţiune rapidă timpurie pentru tratamentul coronarian Investigatori: Un studiu clinic de abciximab în intervenţia coronariană percutanată electivă după pretratamentul cu clopidogrel. N Engl J Med 2004;350:232.

O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, şi colab., pentru Grupul de studiu al bolilor cardiovasculare din nordul New England: Diferenţele dintre bărbaţi şi femei în mortalitatea spitalicească asociată cu intervenţia chirurgicală de bypass coronarian. Circulation 1993;88:2104.

Studiul de chirurgie a arterei coronare (CASS): un studiu randomizat al intervenţiei chirurgicale de bypass coronarian: calitatea vieţii la pacienţii repartizaţi aleatoriu în grupuri de tratament. Circulation 1983;68:951.

The Veterans Affairs Coronary Bypass Surgery Cooperative Study Group: Optsprezece ani de urmărire în Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Bypass Surgery pentru angina stabilă. Circulation 1992;86:121.

Grupul european de studiu privind chirurgia coronariană: studiu prospectiv randomizat al bypass-ului coronarian în angina pectorală stabilă: al doilea raport intermediar al Grupului european de studiu pentru chirurgia coronariană. Lancet 1980;ii:491.

Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al: Efectul chirurgiei de bypass a arterei coronare asupra supravieţuirii: Prezentare generală a rezultatelor pe 10 ani din studiile randomizate realizate de Colaborarea cercetătorilor de chirurgie de bypass coronarian. Lancet 1994;344:563.

Sjoland H, Wiklund I, Caidahl K, et al: Îmbunătăţirea calităţii vieţii şi a capacităţii de efort după operaţia de bypass coronarian. Arch Intern Med 1996;156:265.

Caine N, Harrison SCW, Sharples LD şi colab.: Studiu prospectiv al calităţii vieţii înainte şi după grefarea bypassului coronarian. BMJ 1991;302:511.

Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA: Patente de 2127 conducte arteriale la coronare de peste 15 ani. Ann Thorac Surg 2004; 77:93.

Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM şi colab: Influenţa grefei de arteră mamară internă asupra supravieţuirii la 10 ani şi a altor evenimente cardiace. N Engl J Med 1986;314:1.

Zacharias A, Habib RH, Schwann TA şi colab.: Supravieţuire îmbunătăţită cu artera radială versus conducte venoase în chirurgia bypass coronarian cu grefarea arterei toracice interne stângi la artera descendentă anterioară stângă. Circulaţie. 2004;109:1489.

Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD şi colab.: Tratamentul chirurgical al stenozei coronariene descendente anterioare stângi izolate: comparaţie a arterei mamare interne stângi şi a autografei venoase la 18 până la 20 de ani de urmărire. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:657.

Linden W, Stossel C, Maurice J: Intervenţii psihosociale pentru pacienţii cu boală coronariană: O meta-analiză. Arch Intern Med 1996;156:745.

Hedback B, Perk J, Wodlin P: Reducerea pe termen lung a mortalităţii cardiace după infarctul miocardic: rezultatele pe 10 ani ale unui program cuprinzător de reabilitare. Eur Heart J 1993; 14:831.

Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW: Revizuire sistematică şi meta-analiză a terapiei cu inhibitori ai pompei de protoni în sângerarea ulcerului peptic. BMJ 2005; 330:568.

Comitetul de conducere CAPRIE: un studiu randomizat, orb, de clopidogrel versus aspirină la pacienţii cu risc de evenimente ischemice. Lancet 1996;348:1329.

Investigatorii SYMPHONY: Comparaţia dintre sibrafiban şi aspirina pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare după sindroamele coronariene acute: un studiu randomizat. Lancet 2000;355:337.

Alexander JH, Al-Khatib S, Cantor W, şi colab.: Repere de la a 48-a sesiune anuală ştiinţifică a Colegiului American de Cardiologie: 7 - 10 martie 1999. Am Heart J 1999;138:175.

Grupul de studiu de supravieţuire a simvastatinului scandinav: Studiu randomizat de scădere a colesterolului la 4444 de pacienţi cu boală coronariană: Studiul de supravieţuire a simvastatinului scandinav (4S). Lancet 1994;344:1383.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: Efectul pravastatinei asupra evenimentelor coronariene după infarct miocardic la pacienţii cu niveluri medii de colesterol. N Engl J Med 1996;335:1001.

Investigatorii studiului de bypass coronarian post-grefe: efectul scăderii agresive a nivelului de colesterol al lipoproteinelor cu densitate scăzută şi al anticoagulării cu doze mici asupra modificărilor obstructive ale grefelor de bypass coronarian din vena safenă.

N Engl J Med 1997;336:153.

Pitt B, Waters D, Brown WV, şi colab., pentru atorvastatin versus revascularization Treatment Investigators: terapia agresivă de scădere a lipidelor în comparaţie cu angioplastia în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 1999;341:70.

MRC/BHF Heart Protection Studiu privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20.536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2002;360:7.

Colaboratori CTT (Colesterol Treatment Trialists): Eficacitatea şi siguranţa tratamentului pentru scăderea colesterolului: Meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de participanţi în 14 studii randomizate cu statine. Lancet 2005;366:1267.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH şi colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. N Engl J Med 2004;350:1495.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., Tratarea către noi ţinte (TNT) Investigatori: Scăderea intensivă a lipidelor cu atorvastatina la pacienţii cu boală coronariană stabilă. N Engl J Med 2005;352:1425.

158a. Pederson TR, Faergeman O, Kastelein JJ, şi colab.: Doză mare de atorvastatină vs simvastatină cu doză uzuală pentru prevenirea secundară după infarctul miocardic: Studiul IDEAL: Un studiu controlat randomizat. JAMA 2005;294:2437.

Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D şi colab., pentru Grupul de studiu al studiului de intervenţie cu lipoproteinele de înaltă densitate în colesterolul pentru afacerile veteranilor:

Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbaţii cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. N Engl J Med 1999; 341:410.

Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Efectul blocajului Ş asupra mortalităţii în rândul pacienţilor cu risc ridicat şi cu risc scăzut după infarct miocardic. N Engl J Med 1998;339:489.

Nidorf SM, Thompson PL, Jamrozik KD, Hobbs MST: Risc redus de deces la 28 de zile la pacienţii care iau blocant Ş înainte de internarea în spital cu infarct miocardic. BMJ 1990; 300:71.

Philipp T, Anlauf M, Distler A, et al., în numele Grupului de cercetare HANE Trial. Comparaţie randomizată, dublu-orb, multicentrică a hidroclorotiazidei, atenololului, nitrendipinei şi enalaprilului în tratamentul antihipertensiv: Rezultatele studiului HANE. BMJ 1997;315:154.

Mimran A, Ducailar G: Profil hemodinamic sistemic şi regional al diureticelor şi alfa şi beta-blocante. Droguri 1988; 35(Supliment 6):60.

Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, şi colab., pentru Evaluarea Riscului Cardiac Ecocardiografic olandez Aplicarea Ecocardiografiei de stres (DICERE) Grup de studiu: Efectul bisoprololului asupra mortalităţii perioperatorii şi infarctului miocardic la pacienţii cu risc ridicat supuşi intervenţiei chirurgicale vasculare. N Engl J Med 1999341:1789.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, şi colab., pentru Grupul de studiu al insuficienţei cardiace Carvedilol din SUA: Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.

N Engl J Med 1996;334:1349.

Anchetatorii şi Comitetele CIBIS II. Studiul II privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS II): un studiu randomizat. Lancet 1999;353:9.

Grupul de studiu CONSENSUS: Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă: Rezultatele studiului cooperativ de supravieţuire al enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429.

Investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţii reduse de ejecţie a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med 1991;325:293.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacientii cu risc crescut. N Engl J Med 2000;342:145.

Fox KM, Studiu european privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril la investigatorii bolii coronariene stabile: Eficacitatea perindoprilului în reducerea

evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul EUROPA). Lancet. 2003;362:782.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Efectele ramiprilului asupra rezultatelor cardiovasculare şi microvasculare la persoanele cu diabet zaharat: Rezultatele studiului HOPE şi ale substudiului MICRO-HOPE. Lancet 2000; 355:253.

Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE şi colab: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă. N Engl J Med. 2004;351:2058.

Cox J, Naylor CD: Scala de clasificare a Societăţii Cardiovasculare Canadiene pentru angina pectorală: este timpul pentru perfecţionări? Ann Intern Med 1992;117:677.

Califf RM, Harrell FE, Lee KL şi colab.: Evoluţia terapiei medicale şi chirurgicale pentru boala coronariană: o perspectivă de 15 ani. JAMA 1989;261:2077.

Laham RJ, Sellke FW, Edelman ER, et al: Livrarea locală perivasculară a factorului de creştere a fibroblastelor de bază la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass coronarian. Tiraj 1999;100:1865.

Losordo DW, Vale PR, Symes JF şi colab.: Terapia genică pentru angiogeneza miocardică: Rezultate clinice iniţiale cu injectare miocardică directă de phVEGF165 ca terapie unică pentru ischemia miocardică. Tiraj 1998;98:2800.

Rosengart TK, Lee LY, Patel SR şi colab.: Terapia genică a angiogenezei: evaluarea de fază I a administrării directe intramiocardice a unui vector de adenovirus care exprimă ADNc VEGF121 la persoanele cu boală coronariană severă semnificativă clinic. Circulation 1999;100:468.

Baumgartner I, Pieczek A, Manor O, et al: Expresia constitutivă a phVEGF165 după transferul intramuscular de genă promovează dezvoltarea vaselor colaterale la pacienţii cu ischemie critică a membrelor. Circulation 1998;97:1114.

SECŢIUNEA 3

Insuficienţă cardiacă

Capitolul 13

Managementul factorilor de risc şi modificarea stilului de viaţă în insuficienţa cardiacă

Gene A. Gulliver şi Nancy K. Sweitzer

CUPRINS CAPITOLUL

Evaluarea riscului de insuficienţă cardiacă 315

Modificarea stilului de viaţă la pacientul cu insuficienţă cardiacă 323

Insuficienţa cardiacă este calea finală comună a majorităţii altor boli cardiace, inclusiv boala coronariană (CHD), boala valvulară, boala cardiacă congenitală şi boala cardiacă hipertensivă. Insuficienţa cardiacă afectează 5 milioane de oameni din Statele Unite, iar alte milioane sunt expuse riscului de a dezvolta insuficienţă cardiacă. Costul pentru Medicare pentru beneficiarii cu insuficienţă cardiacă este de 431% cel al altor beneficiari; insuficienţa cardiacă costă aproximativ 28 de miliarde de dolari în fiecare an în Statele Unite.1 În ciuda progreselor uriaşe în tratament în ultimii 25 de ani, insuficienţa cardiacă rămâne o boală în mare măsură incurabilă şi în cele din urmă fatală. Se susţine din ce în ce mai mult că prevenirea insuficienţei cardiace va avea un impact mai mare în reducerea sarcinilor societale şi individuale ale acestei boli decât orice progres în tratamentul insuficienţei cardiace stabilite, datorită dimensiunii populaţiei expuse riscului.2 Managementul factorilor de risc şi modificarea stilului de viaţă în insuficienţa cardiacă vor avea cel mai mare impact atunci când se concentrează asupra pacienţilor cu stadii incipiente ale bolii.

Ghidurile ACC/AHA din 2001 pentru prevenirea şi tratamentul insuficienţei cardiace cronice la adult au introdus pentru prima dată conceptul de insuficienţă cardiacă preclinică ca stadii A şi B, consolidat în revizuirea din 2005.3,4 Pacientul în stadiul A prezintă factori de risc pentru insuficienţă cardiacă fără anomalii sau boli cardiovasculare detectabile. Pacientul în stadiul B are disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică. (Fig. 13-1) Pentru a avea un impact asupra costurilor economice şi sociale uriaşe datorate insuficienţei cardiace, este esenţial să se vizeze managementul agresiv al factorilor de risc şi modificarea stilului de viaţă la aceşti pacienţi cu insuficienţă cardiacă în stadiu incipient. Managementul factorilor de risc şi modificarea stilului de viaţă sunt, de asemenea, de o importanţă critică pentru a preveni progresia bolii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu ulterioară. Deoarece evaluarea riscului pentru insuficienţa cardiacă nu face parte din practica clinică de rutină, creşterea gradului de conştientizare în comunitatea medicală a importanţei identificării şi tratamentului pacientului cu insuficienţă cardiacă în stadiul A rămâne o mare provocare. Majoritatea pacienţilor cu risc de insuficienţă cardiacă şi mulţi cu boală nu sunt conştienţi de boală şi pot atribui simptome de oboseală şi intoleranţă la efort îmbătrânirii „normale”.

EVALUAREA RISCULUI DE INSUFICIENTIA CARDIACA

Evaluarea cu succes a riscului de insuficienţă cardiacă şi reducerea riscului implică mai multe obiective. În primul rând, trebuie realizată o recunoaştere adecvată a riscului. Din punct de vedere istoric, recunoaşterea riscului de insuficienţă cardiacă în comunitatea medicală a fost suboptimă. Deşi evaluarea de rutină a factorilor de risc pentru boala coronariană a fost încorporată pe scară largă în practica medicală, insuficienţa cardiacă este

rareori identificată sau discutată ca un risc cu pacienţii, în special la numărul mare de pacienţi hipertensivi cu risc. În consecinţă, marea majoritate a pacienţilor cu risc de insuficienţă cardiacă nu sunt conştienţi nici de boală, nici de riscul lor de a dezvolta insuficienţă cardiacă. De fapt, până la 25% dintre pacienţii diagnosticaţi cu insuficienţă cardiacă nu sunt conştienţi de diagnostic.5 Deşi au fost identificaţi mulţi factori potenţiali de risc pentru insuficienţa cardiacă (Tabelul 13-1), scheme simple şi rapide de evaluare a riscului, similare cu estimările de risc pentru boala coronariană (CHD), bazate pe Framingham Heart Study, nu au fost dezvoltate.

După identificarea factorilor de risc pentru insuficienţa cardiacă, trebuie iniţiat un tratament agresiv adecvat. Adecvarea este determinată într-o anumită măsură de vârsta pacientului, deoarece riscul de nouă insuficienţă cardiacă este semnificativ crescut la vârstnici. În plus, gruparea factorilor de risc şi amploarea riscului sunt importante de recunoscut. La pacienţii cu factori de risc multipli, riscul pe termen scurt este crescut, iar factorii de risc individuali trebuie trataţi mai agresiv, aşa cum este de rutină în prevenirea CHD.

În cele din urmă, managementul optim al riscului în insuficienţa cardiacă necesită o reevaluare continuă a riscului. Un pacient cu risc scăzut pentru inimă

eşecul la 45 de ani poate avea un risc semnificativ crescut la 55 de ani după un infarct miocardic. Prin urmare, la fiecare vizită la cabinet, o componentă a interacţiunii ar trebui să fie dedicată evaluării şi tratamentului factorilor de risc de insuficienţă cardiacă.

Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă

Multe studii au explorat factorii de risc pentru insuficienţa cardiacă (vezi Tabelul 13-1). Mai puţine studii au demonstrat impactul tratării factorilor de risc asupra incidenţei insuficienţei cardiace. Dintre factorii de risc prezentaţi în Tabelul 13-1, boala coronariană (CHD), hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat reprezintă majoritatea cazurilor de insuficienţă cardiacă şi prezintă cele mai mari riscuri atribuibile populaţiei (Fig. 13-2). Două studii mari pe cohorte de populaţie au furnizat date nepreţuite despre riscul de insuficienţă cardiacă: Framingham Heart Study7-12 şi National Health and Nutrition Examination Survey 1 (NHANES).13

Riscul de insuficienţă cardiacă secundar vârstei, sexului şi originii etnice

Deşi nu sunt modificabili, factorii demografici trebuie încorporaţi în evaluarea riscului de insuficienţă cardiacă. În cohorta Framingham, riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta insuficienţă cardiacă este de 21,0% pentru bărbaţi şi 20,3% pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 40 şi 94 de ani (Fig. 13-3).7 Riscul pe viaţă pentru insuficienţă cardiacă nu se modifică pe măsură ce vârsta creşte, ceea ce este neobişnuit pentru bolile cronice. Rezultatul este un risc dramatic mai mare pe termen scurt de insuficienţă cardiacă la pacienţii vârstnici, comparativ cu pacienţii mai tineri. Riscul extrem de mare de insuficienţă cardiacă pe termen scurt la vârstnici este subrecunoscut. Multe boli prezintă o scădere a riscului pe parcursul vieţii în anii în vârstă, deoarece bolile concurente ale vârstnicilor

câştigă proeminenţă. Incidenţa insuficienţei cardiace, de fapt, este atât de crescută în anii în vârstă, încât comorbidităţile concurente nu depăşesc niciodată riscul de insuficienţă cardiacă. Ca rezultat, evaluarea şi managementul agresiv al factorilor de risc sunt justificate la vârstnici, un grup tradiţional subtratat.14,15.

Sexul masculin este asociat în mod constant cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă.7,16 Riscul de insuficienţă cardiacă este, de asemenea, crescut în rândul afro-americanilor, datorită prevalenţei mari a comorbidităţilor predispozante, cum ar fi hipertensiunea arterială şi diabetul.13 Afro-americanii dezvoltă insuficienţă cardiacă la o vârstă mai fragedă şi prezintă o boală mai severă şi mai avansată decât albii. bolnavi.20,21

Risc de insuficienţă cardiacă secundară bolii coronariene

Este clar că, în mare parte, evaluarea riscului de insuficienţă cardiacă nu se distinge de evaluarea riscului CHD. Majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă sistolică din ţările dezvoltate au boala cardiacă ischemică ca etiologie de bază.13,22

Figura 13-2 Risc atribuibil populaţiei pentru insuficienţă cardiacă pentru factorii majori de risc pentru insuficienţa cardiacă – aşa cum este determinat de Framingham Heart Study şi National Health and Nutrition Examination Survey 1 (NHANES).13

Figura 13-3 Riscul cumulativ de insuficienţă cardiacă la vârstele index selectate pentru bărbaţi şi femei în studiul Framingham Heart Study. Riscul de insuficienţă cardiacă pe parcursul vieţii pentru o anumită vârstă indice este riscul cumulat până la vârsta de 94 de ani. (Redesenat din Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al: Lifetime risk for development congestive heart failure: The Framingham Heart Study. Circulation 2002;106:3068-72.)

Datele Framingham demonstrează că bărbaţii şi femeile cu angină pectorală au o creştere cu 1,4 şi, respectiv, 1,7 a riscului relativ de insuficienţă cardiacă viitoare, în timp ce după infarctul miocardic, riscul relativ de insuficienţă cardiacă viitoare este crescut semnificativ

la 6,3 pentru bărbaţi şi 6,0 pentru femei (vezi Fig. 13-2). cardiopatia ischemică este relativ scăzută, 34% pentru bărbaţi şi doar 13% pentru femei. În schimb, în NHANES există un risc de 62% atribuit populaţiei pentru insuficienţă cardiacă din cauza CHD.13 În Cardiovascular Health Study, 44% din noua insuficienţă cardiacă a fost asociată cu un nou eveniment CHD.23 Este clar că prevenirea agresivă primară şi secundară a infarctului miocardic va reduce incidenţa insuficienţei cardiace.

Există date care evaluează eficacitatea tratamentului pentru reducerea riscului de insuficienţă cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiile A şi B cu boală cardiacă ischemică sau echivalent. La pacienţii în stadiul B cu infarct miocardic anterior, disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică şi fără simptome de insuficienţă cardiacă, s-a demonstrat că inhibitorii ECA (IECA) şi blocanţii P întârzie apariţia simptomelor de insuficienţă cardiacă şi reduc decesul. Subiecţii au fost randomizaţi pentru a primi ramipril 10 mg sau placebo.28 O reducere cu 20% a insuficienţei cardiace viitoare a fost observată la pacienţii trataţi cu ramipril. De asemenea, o analiză post-hoc a pacienţilor din studiul Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) a examinat pacienţi cu CHD trataţi cu simvastatină faţă de placebo şi a constatat o reducere cu 21% a riscului viitor de insuficienţă cardiacă la pacienţii trataţi cu simvastatină. infarct. Cealaltă jumătate a reducerii riscului nu a putut fi explicată prin prevenirea IM, sugerând că aceste medicamente pot avea efecte de prevenire a insuficienţei cardiace în plus faţă de efectele lor de prevenire a IM, probabil legate de efecte neurohormonale, remodelare miocardică sau vasculare. (stadiile A şi B insuficienţă cardiacă) şi o LDL medie <130 mg/dL. Subiecţii au fost randomizaţi să primească atorvastatină 10 mg sau 80 mg pe zi, cu o urmărire mediană de 4,9 ani. A existat o reducere cu 25% a spitalizării pentru insuficienţă cardiacă în grupul cu doze mai mari de atorvastatină – sugerând că terapia intensivă de scădere a lipidelor previne dezvoltarea insuficienţei cardiace. Reducerea cu 18% a incidenţei insuficienţei cardiace în spital în grupul tratat cu clopidogrel, sugerând că terapia antiplachetă mai agresivă poate avea efecte de reducere a riscului de insuficienţă cardiacă, poate printr-o salvare miocardică crescută.

La pacientul cu insuficienţă cardiacă în stadiile C şi D stabilite din cauza cardiopatiei ischemice, prevenţia secundară agresivă este, desigur, justificată. Blocantele Ş şi inhibitorii ECA trebuie prescrise tuturor pacienţilor cu disfuncţie sistolică. Există unele controverse cu privire la utilizarea aspirinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza potenţialelor efecte dăunătoare ale inhibării sintezei prostaglandinelor de către aspirină. siguranţa aspirinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă fără CHD, s-a recomandat ca aspirina să nu fie utilizată pentru prevenţia primară la pacientul cu cardiomiopatie nonischemică, iar utilitatea aspirinei la pacienţii cu CHD fără evenimente ischemice recente.39 Există, de asemenea, unele controverse cu privire la terapia hipolipemiantă. Din ce în ce mai multe date sugerează că terapia hipolipemiantă este benefică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, inclusiv cei cu boală nonischemică şi disfuncţie diastolică.45-48 Unii, totuşi, au susţinut că scăderea agresivă a lipidelor poate fi dăunătoare la subiecţii cu insuficienţă cardiacă avansată, pe baza asocierii dintre nivelurile scăzute de lipide şi mortalitatea crescută a populaţiei controversate în insuficienţa cardiacă avansată. in insuficienta cardiaca. În ciuda

unui raţionament ştiinţific rezonabil, rezultatele studiilor cu vitamine antioxidante au fost dezamăgitoare, iar pacienţii din braţul cu vitamina E (400 UI/zi) a studiului HOPE au arătat un risc crescut de insuficienţă cardiacă şi spitalizare pentru insuficienţă cardiacă.28,52,53.

Deşi legătura dintre CHD şi insuficienţa cardiacă este clară, impactul pe care îl are prevenţia primară şi secundară agresivă rămâne în mare parte nedefinit. Deşi datele tocmai menţionate încep să exploreze această problemă, incidenţa viitoare a insuficienţei cardiace nu a fost monitorizată în mod regulat în studiile de prevenire a bolii coronariene. Cu toate acestea, rămâne incontestabil faptul că terapiile preventive agresive la pacientul cu CHD cunoscute sunt justificate şi, probabil, vor reduce povara viitoare a insuficienţei cardiace dacă sunt aplicate universal.

Risc de insuficienţă cardiacă secundară hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială este o contribuţie importantă atât la incidenţa insuficienţei cardiace, cât şi la exacerbările insuficienţei cardiace. În studiul Framingham, prezenţa hipertensiunii a crescut riscul de insuficienţă cardiacă de aproximativ două ori la bărbaţi şi de trei ori la femei (vezi Fig. 13-2).10 Prevalenţa hipertensiunii este mare în studiul Framingham, dând un risc atribuibil populaţiei de 40% pentru bărbaţi şi 60% pentru femei. Deşi boala cardiacă ischemică şi hipertensiunea arterială au contribuit în mod egal la dezvoltarea insuficienţei cardiace la bărbaţi în studiul Framingham, hipertensiunea arterială a fost mult mai predictivă pentru dezvoltarea viitoare a insuficienţei cardiace la femei. În populaţia NHANES există un risc semnificativ mai mic de 10% atribuit populaţiei pentru insuficienţă cardiacă din cauza hipertensiunii arteriale (vezi Fig. 13-2).13

Diversele componente ale tensiunii arteriale au fost studiate pentru a determina contribuţia lor la dezvoltarea viitoare a insuficienţei cardiace. Creşterile tensiunii arteriale sistolice şi ale pulsului sunt asociate liniar cu riscul de insuficienţă cardiacă, fără un prag.54,55 Interesant, pare să existe o asociere în formă de U între TA diastolică şi insuficienţă cardiacă, cu risc crescut atât la presiunea diastolică cea mai mică, cât şi la cea mai mare. dezvoltarea insuficienţei cardiace.

Numeroase studii au demonstrat că tratamentul hipertensiunii reduce riscul de insuficienţă cardiacă. Meta-analizele studiilor privind tratamentul hipertensiunii arteriale cu insuficienţă cardiacă identificată ca obiectiv final demonstrează o reducere cu 22% până la 80% a riscului de insuficienţă cardiacă (selecte studii sunt prezentate în tabelul 13-2). a-blocantele şi blocantele canalelor de calciu pot creşte riscul de insuficienţă cardiacă. În Studiul Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT), tratamentul hipertensiunii arteriale cu doxazosin a crescut riscul de dezvoltare viitoare a insuficienţei cardiace comparativ cu clortalidonă.60 Medicamentele a-blocante adrenergice nu trebuie utilizate ca agent antihipertensiv la pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă. În mod similar, studiul International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT) a constatat un risc crescut de insuficienţă cardiacă viitoare la pacienţii trataţi cu nifedipină în comparaţie cu cei trataţi cu diuretic co-amilozidă.

medicaţia antihipertensive, în special la pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă, are o importanţă semnificativă.

Insuficienţa cardiacă este un obiectiv complex în studiile cu hipertensiune arterială. Deşi diureticele au fost asociate cu incidenţa scăzută a insuficienţei cardiace, nu se ştie dacă acest lucru s-ar putea, de fapt, să se datoreze incidenţei mai scăzute a edemului la pacienţii trataţi cu diuretice şi, prin urmare, reducerea diagnosticului de insuficienţă cardiacă. În schimb, edemul extremităţilor inferioare este un efect secundar cunoscut al blocantelor canalelor de calciu; nu se ştie dacă acest lucru duce la supradiagnosticul insuficienţei cardiace în acest subgrup în studiile clinice. Faptul că nu a existat o definiţie uniformă a insuficienţei cardiace în aceste studii întunecă şi mai mult datele. Cu toate acestea, din mai multe studii reiese clar că nu există niciun substitut pentru tratamentul eficient al hipertensiunii arteriale. Până când sunt disponibile date suplimentare, al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale oferă linii directoare adecvate.62

Risc de insuficienţă cardiacă secundară diabetului zaharat

S-a demonstrat că diabetul este puternic asociat cu risc crescut de insuficienţă cardiacă; cu toate acestea, interacţiunea dintre diabet şi insuficienţă cardiacă este complexă, diabetul fiind o etiologie, precum şi o consecinţă a insuficienţei cardiace. dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice, posibil legată de microangiopatie; iar tulburarea metabolică reducând eficienţa performanţei miocardice.65 În studiul Framingham, prezenţa diabetului zaharat dublează riscul de dezvoltare a insuficienţei cardiace viitoare la bărbaţi şi de patru ori riscul la femei.11 Din cauza unei prevalenţe relativ scăzute a diabetului în această cohortă, riscul atribuibil populaţiei este de 6% şi, respectiv, 12% pentru bărbaţi şi, respectiv, pentru femei (vezi 3-2). În NHANES, riscul de insuficienţă cardiacă atribuit populaţiei din cauza diabetului zaharat este de 3,1%. Odată cu creşterea incidenţei diabetului zaharat de tip 2, aceste statistici ale populaţiei se vor schimba, fără îndoială, iar diabetul va câştiga o importanţă tot mai mare ca factor de risc pentru insuficienţa cardiacă.

Corelaţia dintre controlul glicemic şi incidenţa insuficienţei cardiace a fost explorată într-o cohortă mare de pacienţi cu diabet de tip 2.65 În acest studiu, fiecare creştere cu 1% a hemoglobinei A1C a fost asociată cu o creştere cu 8% a riscului de insuficienţă cardiacă (Fig. 13-4). Într-un studiu retrospectiv care evaluează incidenţa insuficienţei cardiace la pacienţii cu toleranţă redusă la glucoză, incidenţa insuficienţei cardiace a crescut pe măsură ce nivelul glicemiei a jeun (FBG) a crescut de la <90 la 125.66 În plus, studiul Uppsala Longitudinal la bărbaţi adulţi a demonstrat că gradul de rezistenţă la insulină a fost asociat cu incidenţa insuficienţei cardiace, independent de alţi factori de risc subclinici. rezistenţa la insulină la afectarea controlului glicemic a jeun la diabet zaharat. Nu a fost demonstrat că un control mai strict al glicemiei reduce riscul de insuficienţă cardiacă la pacienţii cu diabet.

Când diabetul este grupat cu alţi factori de risc, riscul de apariţie a insuficienţei cardiace este extrem de mare, iar nevoia unui tratament agresiv al tuturor factorilor de risc este şi mai convingătoare. Pacientul cu diabet pare să fie mai susceptibil la leziuni ischemice ale

miocardului. În studiile care au comparat funcţia cardiacă la pacienţii nediabetici şi diabetici după tratamentul cu trombolitice pentru infarctul miocardic acut, pacienţii cu diabet au demonstrat o recrutare afectată a rezervei contractile în segmentele non-infarctate, o reducere mai mare a funcţiei globale VS70 şi o incidenţă mai mare a insuficienţei cardiace.71,72.

Studiul Diabet de tip 2, hipertensiune arterială, evenimente cardiovasculare şi ramipril (DIABHYCAR) a definit factorii de risc pentru progresia spre insuficienţă cardiacă în rândul pacienţilor diabetici. În OASIS

la 48.858 de persoane stratificate după nivelul hemoglobinei A1C (valoarea P pentru tendinţă = .0001). (Adaptat de la Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al: Control glicemic şi insuficienţă cardiacă printre pacienţii adulţi cu diabet. Circulation 2001;103:2668-73.

Tabelul 13-3 Predictorii insuficienţei cardiace în diabetul zaharat

Adaptat de la Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al: Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminurie or proteinuria: Observations from the DIABHYCAR (type 2 diabet, hypertension, cardiovascular events and ramipril) study. Diabetes Care 2003;26:855-60.

Figura 13-5 Riscul de insuficienţă cardiacă viitoare la pacienţii care se prezintă cu sindroame coronariene acute, stratificat după prezenţa sau absenţa diabetului sau a bolii cardiovasculare (BCV) cunoscute la momentul prezentării. Date din registrul Organizaţiei de Evaluare a Strategiilor pentru Sindroame Ischemice (OASIS). (Redesenat din RW Nesto, Rev Cardiovasc Med 2004; 5:1-8; adaptat de la Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with instable angina and non-Q-wave myocardial infarct: Results of the OASIS [organization to ischemic syndromes strategies. 2000;102:1014-9.)

registru, pacienţii au fost înscrişi în momentul unui infarct miocardic acut şi a fost evaluat riscul viitor de insuficienţă cardiacă.74 Acei pacienţi fără antecedente de diabet zaharat sau boală cardiovasculară cunoscută la momentul prezentării lor acute au demonstrat un risc de aproximativ 5% de insuficienţă cardiacă în următorii 2 ani. Dacă la prezentare a existat un istoric de diabet zaharat, dar niciun istoric de boli cardiovasculare, sau invers, atunci riscul

de insuficienţă cardiacă în următorii 2 ani s-a dublat aproximativ. Cu toate acestea, la pacienţii cu antecedente de diabet zaharat şi boli cardiovasculare cunoscute, a fost observat un risc de aproximativ 20% de nouă insuficienţă cardiacă în următorii 2 ani (Fig. 13-5).

Riscul de insuficienţă cardiacă a fost, de asemenea, examinat la pacienţii cu hipertensiune arterială combinată şi diabet. Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Regatul Unit (UKPDS) a documentat importanţa controlului tensiunii arteriale la acei pacienţi cu diabet zaharat pentru a reduce insuficienţa cardiacă.75 În acest studiu, 1200 de subiecţi cu diabet zaharat de tip 2 au fost randomizaţi pentru un control „strâns" al tensiunii arteriale (tratând la mai puţin de 150/85) sau un control mai puţin strict al tensiunii arteriale (tratând la mai puţin de 518/10). Pe parcursul a 8 ani de urmărire, autorii au raportat o reducere cu 50% a dezvoltării insuficienţei cardiace în grupul de control strâns al tensiunii arteriale.

Studiul Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) oferă încă mai multe detalii cu privire la importanţa terapiilor specifice pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în cadrul diabetului zaharat.58 Din 9193 de pacienţi randomizaţi la tratament cu losartan 50 mg sau atenolol 50 mg, un subgrup de 1195 subiecţi aveau atât hipertensiune arterială, cât şi diabet zaharat. Deşi în general incidenţa insuficienţei cardiace nu a fost diferită între indivizii care au primit cele două terapii la 5 ani de urmărire, subiecţii diabetici au avut mult mai puţine spitalizări pentru insuficienţă cardiacă atunci când au fost trataţi cu losartan (5% faţă de 9%; P = 0,019), subliniind importanţa blocării sistemului angiotensinei ca tratament terapeutic la subiecţii cu diabet mellitu. Studiul Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) a investigat efectele celor doi P-blocante asupra controlului glicemic şi metabolic la pacienţii cu diabet şi hipertensiune arterială.76 Carvedilolul a fost asociat cu îmbunătăţirea componentelor sindromului metabolic şi fără tulburări de control glicemic. Incidenţa obiectivelor importante din punct de vedere clinic, cum ar fi insuficienţa cardiacă, nu a fost raportată în acest studiu de scurtă durată.

Investigatorii au încercat să determine posibile mecanisme fiziopatologice pentru sinergia dăunătoare dintre diabet şi hipertensiune arterială.77 Interesant, deşi inimile diabetice demonstrează hipertrofie, dilatarea cavităţii şi performanţă ventriculară deprimată, aceste modificări sunt mai severe la pacienţii cu diabet combinat şi hipertensiune arterială. În plus, riscul de insuficienţă cardiacă la diabetici a fost raportat a fi disproporţionat cu gradul de remodelare ventriculară observat,78 sugerând că anomaliile diastolice sunt importante în populaţia diabetică. Studiile au demonstrat, de asemenea, apoptoza şi necroza la biopsiile miocardice ventriculare obţinute atât de la pacienţi diabetici hipertensivi, cât şi de la pacienţi diabetici, cu niveluri similare de apoptoză atât la pacienţii diabetici, cât şi la cei diabetici hipertensivi, dar niveluri crescute de necroză celulară la pacienţii cu diabet şi hipertensiune arterială. pacienţii cu diabet zaharat şi hipertensiune arterială, decât la pacienţii cu diabet zaharat singur.

Descoperirile menţionate mai sus oferă o posibilă bază patofiziologică pentru importanţa blocării sistemului renină-angiotensină-aldosteron la pacienţii atât cu diabet zaharat, cât şi cu hipertensiune arterială. Importanta blocarii acestui sistem a fost demonstrata si atunci

cand diabetul este combinat cu boala renala. În studiul Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), pacienţii diabetici cu nefropatie evidentă au fost randomizaţi fie la losartan (50 până la 100 mg o dată pe zi), fie la placebo.

Risc de insuficienţă cardiacă secundară sindromului metabolic

Relaţia dintre sindromul metabolic şi insuficienţa cardiacă este, de asemenea, explorată. Programul de tratament pentru adulţi III al Programului naţional de educaţie pentru colesterol a definit sindromul metabolic ca prezenţa a trei sau mai multe dintre următoarele: (1) hipertensiune arterială; (2) glucoză a jeun afectată; (3) colesterol HDL scăzut; (4) trigliceride crescute; (5) şi obezitatea abdominală. Într-un studiu caz-control, pacienţii cu sindrom metabolic şi infarct miocardic acut au avut o incidenţă crescută a insuficienţei cardiace severe în spital.80 Dintre cele cinci componente ale sindromului metabolic, hiperglicemia a fost determinantul major al insuficienţei cardiace severe. În studiul de evaluare a sindromului ischemic al femeilor, 25% dintre femeile trimise pentru angiografie coronariană au îndeplinit criteriile pentru sindromul metabolic. La subiecţii cu CHD semnificativă angiografic, sindromul metabolic a fost asociat cu rate mai mari de evenimente cardiovasculare adverse majore, inclusiv accident vascular cerebral şi insuficienţă cardiacă.81

Risc de insuficienţă cardiacă secundară bolii renale

Boala renală, în special microalbuminuria, este puternic asociată cu incidenţa crescută a primei spitalizări pentru insuficienţă cardiacă.82 Mecanismul prin care boala renală provoacă insuficienţă cardiacă este necunoscut, deşi au fost implicate rigidizarea vasculară, toxine uremice şi echilibrul lichidian afectat.83-85 Microalbuminuria poate fi un marker al controlului glicemic slab, al hipertensiunii arteriale şi al inflamaţiei/diinflamaţiei. În studiul DIAB HYCAR, o creştere de 10 ori a concentraţiei urinare de albumină a dublat riscul de insuficienţă cardiacă.73 Nu se ştie dacă tratamentul bolii renale, inclusiv microalbuminuria, va reduce în mod independent riscul de insuficienţă cardiacă viitoare. Riscul de insuficienţă cardiacă secundară disfuncţiei renale a fost evaluat prin analiza datelor obţinute din studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE).82 Pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de prezenţa sau absenţa microalbuminuriei. Riscul de insuficienţă cardiacă a fost mai mare în grupul de pacienţi cu microalbuminurie, ceea ce indică faptul că prezenţa bolii renale este un marker al riscului de insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, tratamentul cu ramipril nu a redus riscul de insuficienţă cardiacă viitoare la subiecţii cu microalbuminurie, sugerând că terapia cu inhibitori ai ECA nu a fost deosebit de eficientă în prevenirea insuficienţei cardiace la acest grup de pacienţi cu disfuncţie renală şi microalbuminurie.

Risc de insuficienţă cardiacă secundar consumului de tutun

Renunţarea la fumat este o componentă importantă a prevenirii primare şi secundare atât a bolii coronariene, cât şi a insuficienţei cardiace. Într-un studiu, după ajustarea pentru hipertensiune arterială, greutate corporală şi alţi factori de risc de insuficienţă cardiacă, pacienţii care fumau activ la vârsta de 50 de ani au demonstrat un risc cu 60% mai mare de

insuficienţă cardiacă viitoare.86 De asemenea, după ajustarea pentru alţi factori de risc, fumătorii activi din NHANES au demonstrat o creştere de 45% (bărbaţi) şi 88% (femei) a riscului de insuficienţă cardiacă în NHANES. riscul atribuit de insuficienţă cardiacă a fost cauzat de fumatul de ţigară. Independent de consumul de tutun care promovează anomalii fiziologice care cresc riscul de boală coronariană, s-a emis ipoteza că fumatul induce stres oxidativ, care poate promova remodelarea VS87 şi poate avea efecte toxice directe asupra miocardului.88,89 Toţi pacienţii, fie sănătoşi, cu risc de insuficienţă cardiacă sau cu boli cardiovasculare cunoscute şi insuficienţă cardiacă, ar trebui să fie recomandaţi în caz de insuficienţă cardiacă. ghid.4 În plus, cardiologii ar trebui să fie confortabil în prescrierea unui tratament eficient pentru a ajuta la renunţarea la fumat, mai degrabă decât să se bazeze pe medicii de asistenţă medicală primară pentru această intervenţie critică.

Risc de insuficienţă cardiacă secundară anomaliilor valvulare

Un risc crescut de insuficienţă cardiacă a fost observat la pacienţii cu anomalii valvulare, determinat atât de suflu precordial semnificativ clinic6,9, cât şi de coduri de diagnostic înregistrate în fişa medicală.13,90 Boala cardiacă valvulară are ca rezultat supraîncărcarea de presiune sau de volum a ventriculului. Ventriculul stâng tolerează iniţial suprasolicitarea prin mecanisme compensatorii precum hipertrofia sau dilataţia. Cu timpul, însă, ca şi în alte tulburări cardiovasculare, supraîncărcarea hemodinamică cronică are ca rezultat disfuncţie ventriculară stângă şi, în cele din urmă, insuficienţă cardiacă evidentă.91 Îmbunătăţirea semnificativă a funcţiei ventriculare stângi şi a supravieţuirii a fost obţinută prin managementul chirurgical al bolilor stenotice şi regurgitante ale valvelor aortice şi mitrale91,92. întârzie operaţia valvulară la pacienţii corespunzători odată ce simptomele insuficienţei cardiace sunt prezente.93,94

Risc de insuficienţă cardiacă secundară obezităţii

Relaţia dintre obezitate şi riscul de insuficienţă cardiacă este complexă, deoarece obezitatea se grupează invariabil cu alţi factori de risc. Cu toate acestea, o serie de studii indică faptul că obezitatea este un predictor puternic al dezvoltării ulterioare a insuficienţei cardiace. Datele colectate pe 5881 de participanţi de la Framingham Heart Study pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 14 ani au arătat o creştere semnificativă a riscului de insuficienţă cardiacă cu indice de masă corporală (IMC) crescut (Fig. 13-6).12 În această analiză, insuficienţa cardiacă s-a dezvoltat la 496 de subiecţi — 258 de femei şi 238 de bărbaţi. După ajustarea pentru numeroşi factori de risc, anchetatorii au observat că pentru fiecare creştere cu 1 unitate a indicelui de masă corporală, a existat un risc crescut de insuficienţă cardiacă de 5% pentru bărbaţi şi 7% pentru femei. Comparativ cu subiecţii cu indice de masă corporală normal, coeficientele de risc pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace la bărbaţi şi femei obezi au fost 2,12 (IC 95%: 1,51 la 2,97) şi, respectiv, 1,90 (IC 95%: 1,30 la 2,79). Aceste date sugerează că incidenţa insuficienţei cardiace creşte abrupt pe măsură ce greutatea corporală creşte.

Deşi nu a fost demonstrat definitiv că pierderea în greutate reduce riscul de insuficienţă cardiacă, mai multe studii sugerează că pierderea în greutate poate fi o intervenţie

importantă pentru regresia hipertrofiei ventriculare stângi şi prevenirea insuficienţei cardiace în obezitate. Rapoartele de caz de pierdere extremă în greutate indusă de derivaţia biliopancreatică au raportat recuperarea după insuficienţă cardiacă severă cu aproape normalizarea structurii şi funcţiei cardiace.95-97 Alpert şi colegii au efectuat ecocardiograme pacienţilor obezi înainte şi după intervenţia chirurgicală bariatrică şi au descoperit că pierderea în greutate a fost asociată cu reduceri ale dimensiunii camerei ventriculare stângi şi cu o îmbunătăţire a stresului şi a masei peretelui,97. studiu observaţional al pacienţilor supuşi gastroplastiei în comparaţie cu martorii trataţi numai cu dietă, pierderea în greutate după intervenţie chirurgicală a corelat cu regresia HVS independentă de reducerea tensiunii arteriale. pacienţi obezi cu HVS.

Există date suplimentare care demonstrează că relaţia dintre obezitate şi insuficienţă cardiacă este mai complicată. S-a demonstrat în mod repetat că pacienţii obezi cu

Figura 13-6 Incidenţa cumulativă a insuficienţei cardiace din Framingham Heart Study, stratificată după indicele de masă corporală la examenul de bază. Indicele de masă corporală a fost de 18,5 până la 24,9 la subiecţii normali, 25,0 până la 29,9 la subiecţii supraponderali şi 30,0 sau mai mult la subiecţii obezi. (Redesenat din Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al: Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002;347:305-13.)

insuficienţa cardiacă diagnosticată are un prognostic mai favorabil decât pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu IMC scăzut sau chiar normal – „paradoxul obezităţii”.101,102 Termenul „epidemiologie inversă” a fost folosit pentru a descrie fenomenul în care factorii de risc cardiovascular convenţionali, pe lângă obezitate, sunt asociaţi cu un prognostic mai bun în insuficienţa cardiacă cronică50. greutate corporală scăzută ca urmare a unei stări catabolice ridicate datorită prezenţei unei boli mai severe cu niveluri mai mari de citokine proinflamatorii103; (2) activare neurohormonală relativ mai mică sau rezervă metabolică mai mare la pacienţii obezi104; şi (3) prejudecată de timp — prin aceea că obezitatea duce la dezvoltarea simptomelor şi la diagnosticarea ulterioară atunci când se află într-un stadiu mai puţin avansat al bolii.105

Risc de insuficienţă cardiacă secundar consumului de alcool

Relaţia dintre consumul excesiv de alcool şi cardiomiopatie, rezultatul unei leziuni toxice a celulelor miocardului, este bine acceptată.106,107 Într-o cohortă suedeză de bărbaţi, istoricul de abuz de alcool a fost asociat cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă. consumul de alcool uşor până la moderat a fost invers asociat cu riscul de insuficienţă cardiacă112,113 şi după un infarct miocardic, există un risc redus de insuficienţă cardiacă

nouă la băutorii uşor până la moderat (unul până la zece pahare pe săptămână).114 Acest efect al consumului de alcool uşor până la moderat pentru a reduce riscul de insuficienţă cardiacă mediată prin scăderea şi subdescreşterea riscului de CHD este posibil. Pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă trebuie sfătuiţi să nu consume mai mult decât alcool moderat, deşi abstinenţa poate fi adecvată la pacienţii cu antecedente de abuz de alcool.

Risc de insuficienţă cardiacă secundară tulburărilor respiratorii de somn

Respiraţia tulburată de somn (SDB) include variantele apnee obstructivă în somn (OSA) şi apnee centrală în somn (CSA). Printre pacienţii cu insuficienţă cardiacă, tulburările de respiraţie în timpul somnului sunt frecvente, cu incidenţă crescută atât a AOS, cât şi a CSA. Aproximativ o treime dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi SDB au CSA.115 Pacienţii cu CSA şi insuficienţă cardiacă au o mortalitate crescută independent de alţi factori de risc cunoscuţi.116

Legătura fiziopatologică dintre insuficienţa cardiacă şi SDB a fost explorată într-un model canin.117 Inspiraţia împotriva unei căi respiratorii ocluse poate duce la o creştere a postîncărcării ventriculare stângi, o scădere a preîncărcării şi o reducere a volumului stroke. Volumul vascular cerebral redus poate duce apoi la activarea neurohormonală implicată în patofiziologia primară a insuficienţei cardiace. În plus, OSA poate provoca hipoxie intermitentă şi creşterea tonusului simpatic, provocând ischemie miocardică şi creşteri suplimentare ale postîncărcării. Într-un studiu pe peste 6400 de indivizi, prezenţa unui indice de apnee-hipopnee > 11 pe oră a fost asociată cu o şansă mai mare de 2,4 ori de insuficienţă cardiacă auto-raportată.118 Nu se ştie dacă apneea în somn a contribuit la dezvoltarea insuficienţei cardiace şi, deşi există o legătură patofiziologică plauzibilă, rămâne necunoscut dacă insuficienţa cardiacă poate cauza de fapt SDB.

S-a demonstrat că tratamentul SDB diagnosticat poate duce la unele îmbunătăţiri ale funcţiei cardiace. Tratamentul CSA cu CPAP la pacienţii cu insuficienţă cardiacă într-un studiu a îmbunătăţit fracţia de ejecţie a ventriculului stâng şi, posibil, mortalitatea.119 Într-un alt studiu, pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi OSA au fost trataţi cu CPAP şi au avut îmbunătăţiri obiective ale volumului sistolic terminal al ventriculului stâng şi ale fracţiei de ejecţie.120 studiu a înrolat 258 de pacienţi şi a demonstrat că pacienţii trataţi cu CPAP au avut o mică îmbunătăţire a fracţiei de ejecţie fără niciun efect asupra mortalităţii.121

Risc de insuficienţă cardiacă secundară depresiei

Relaţia dintre minte şi bolile fizice ale corpului a câştigat o atenţie din ce în ce mai mare. Studii recente au examinat depresia ca factor de risc pentru insuficienta cardiaca. În studiul SHEP, subiecţii înrolaţi au fost hipertensivi în vârstă care au completat un chestionar la începutul studiului de evaluare a depresiei. În următorii 5 ani, pacienţii cu scoruri mari de depresie au avut un risc mai mare de nouă insuficienţă cardiacă.122 O creştere similară a riscului a fost găsită la femeile în vârstă depresive fără alţi factori de risc pentru insuficienţă cardiacă, deşi nu a fost observat un risc crescut la bărbaţii cu depresie.123 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă stabilită, un diagnostic coincident de depresie este asociat cu un

prognostic mai rău.124,12 riscul de insuficienţă cardiacă sau reduce morbiditatea insuficienţei cardiace, dar acest lucru nu a fost testat.

MODIFICAREA STILULUI DE VIAŢĂ LA PACIENTUL CU INSUFICIENŢĂ CARDIACA

Majoritatea americanilor sunt sedentari.126 Concomitent, disponibilitatea alimentelor ieftine bogate în calorii şi procesate a dus la o creştere a aportului de grăsimi, sare şi calorii – corelată cu scăderea activităţii de petrecere a timpului liber.127 Consumul de tutun, deşi în scădere în rândul adulţilor, a crescut la adolescenţi în ultimii ani.128 pentru a schimba comportamentele nesănătoase. Există o serie de probleme legate de stilul de viaţă de importanţă specifică pentru pacientul cu sau cu risc de insuficienţă cardiacă.

Insuficienţă cardiacă şi dietă

Alegerile dietetice afectează riscul de insuficienţă cardiacă în multe moduri importante,129 inclusiv riscul de boli de inimă asociat cu o dietă bogată în produse din cereale rafinate şi deficitară în peşte sau fructe şi legume, contribuţia sării la hipertensiune la un subgrup de indivizi şi contribuţia generală a excesului de calorii la obezitate, diabet şi hipertensiune arterială. S-a demonstrat că dieta poate influenţa riscul de CHD,130-132, care ar avea un impact ulterior asupra riscului de insuficienţă cardiacă. De asemenea, dieta şi reducerea greutăţii sunt în mod clar asociate atât cu scăderea tensiunii arteriale133, cât şi cu un control glicemic îmbunătăţit134, ambele fiind de aşteptat să reducă riscul de insuficienţă cardiacă.

Intervenţiile dietetice aplicate în mod specific pacienţilor cu insuficienţă cardiacă includ restricţia atât a aportului de sodiu, cât şi a aportului de lichide. Deşi nu există date care să sugereze că aceste intervenţii dietetice reduc mortalitatea prin insuficienţă cardiacă, există tot mai multe dovezi că restricţia de sodiu şi lichide îmbunătăţeşte calitatea vieţii. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă randomizaţi la restricţie de sodiu şi lichide au mai puţin edem şi oboseală decât cei care îşi consumă dieta obişnuită.135 Pacienţii cu restricţii de sodiu şi lichide au avut, de asemenea, o îmbunătăţire a activităţii fizice şi a clasei funcţionale, în timp ce nivelurile de activitate fizică s-au înrăutăţit la pacienţii care au urmat dieta obişnuită. Nerespectarea recomandărilor de dietă în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă este asociată cu readmisie şi durate mai lungi de şedere.136 Nu există dovezi că utilizarea de rutină a suplimentelor nutritive poate preveni disfuncţia sau leziunile cardiace,137 şi nici nu s-a demonstrat că suplimentele nutritive sau neutraceuticele au beneficii pentru a îmbunătăţi simptomele sau rezultatele în insuficienţa cardiacă stabilită. Materiale educaţionale excelente orientate către pacient sunt disponibile în format tipărit şi pe Web, pentru a ajuta pacienţii să înţeleagă recomandările dietetice şi pentru a oferi ajutoare pentru conformare (a se vedea, de exemplu, www.abouthf.org).

Insuficienţa cardiacă şi consumul de alcool

După cum sa menţionat mai devreme, relaţia precisă dintre consumul de alcool şi insuficienţa cardiacă este necunoscută. Efectele acute şi pe termen lung ale alcoolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au fost revizuite recent.138,139 Autorii au concluzionat că

cel puţin unele dovezi emergente sugerează că băutul uşor (1 până la 14 băuturi pe săptămână) este sigur şi chiar benefic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu disfuncţie ventriculară stângă ischemică, dar fără beneficii la pacienţii cu ventricul stâng nonischemic. Bărbaţii pot obţine mai mult beneficiul protector al consumului moderat de alcool decât femeile.13,112 Având în vedere efectele nocive cunoscute ale alcoolului asupra funcţiei miocardice, alcoolul trebuie evitat în perioadele de instabilitate clinică. Deoarece cardiomiopatia datorată ingerării de alcool se poate recupera cu abstinenţa sau reducerea consumului de alcool la niveluri moderate140, o perioadă de abstinentă este recomandabilă la majoritatea pacienţilor care prezintă insuficienţă cardiacă nouă şi disfuncţie sistolică, deoarece consumul de alcool este adesea sub-raportat. Odată ce funcţia cardiacă s-a stabilizat, poate fi rezonabil să se permită consumul ocazional de alcool. Cu toate acestea, din cauza efectelor toxice cunoscute ale alcoolului asupra miocardului, recomandările despre alcool ar trebui făcute cu precauţie şi adaptate fiecărui pacient în parte.

Insuficienţă cardiacă şi exerciţii fizice

Structura şi funcţia muşchilor scheletici sunt anormale la indivizii cu insuficienţă cardiacă, ceea ce contribuie la decondiţionare şi intoleranţă la efort.141,142 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă prezintă, de asemenea, răspunsuri vasculare periferice atenuate la efort şi rezistenţă redusă a muşchilor respiratori.143,144 Exerciţiul regulat îmbunătăţeşte simptomele, starea clinică şi durata efortului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ca rezultat reversiv, ca urmare a reversiei cardiace. anomalii.146 Într-un studiu, pacienţii cu insuficienţă cardiacă stabilă au fost repartizaţi aleatoriu pentru antrenament sau fără exerciţii timp de 1 an. Antrenamentul fizic a îmbunătăţit capacitatea funcţională, calitatea vieţii şi a redus internările în spital pentru insuficienţă cardiacă.147 În plus, a existat o reducere semnificativă statistic a mortalităţii în grupul de antrenament fizic. Mişcarea pare să aibă şi efecte benefice asupra structurii şi remodelării ventriculare.148

Actualul studiu sponsorizat de NIH Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) este conceput pentru a investiga beneficiile potenţiale ale exerciţiilor fizice asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în detaliu. Până când aceste rezultate sunt disponibile, antrenamentul ar trebui să fie recomandat tuturor pacienţilor stabili cu insuficienţă cardiacă cronică care pot participa. Un regim de antrenament obişnuit începe cu exerciţii de nivel foarte scăzut, cu impact redus, cum ar fi mersul pe jos 5 până la 10 minute pe zi şi creşte treptat până la 30 sau mai multe minute la un nivel de efort perceput moderat, cel puţin 5 zile pe săptămână. Multe programe de reabilitare cardiacă în ambulatoriu au depăşit îngrijirea exclusivă a pacienţilor cu boală coronariană şi au devenit experimentate şi confortabile, oferind prescripţii de exerciţii fizice şi sfaturi privind stilul de viaţă pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

Insuficienţă cardiacă şi activitate sexuală

Menţinerea funcţiei sexuale s-a dovedit a fi o preocupare în rândul pacienţilor cu boli cardiace.149,150 Satisfacţia faţă de relaţiile sexuale la pacienţii cu boli de inimă poate fi afectată de medicamente, capacitatea de exerciţiu, modificări ale dispoziţiei şi stimei de sine

şi frica de moarte a pacientului şi/sau partenerului. Problema funcţiei sexuale a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată.149 O jumătate dintre pacienţi au raportat reduceri semnificative ale satisfacţiei lor sexuale după dezvoltarea insuficienţei cardiace. Au existat corelaţii între performanţa de mers pe jos de 6 minute şi clasa NYHA şi nivelul funcţiei sexuale. Nu a existat o relaţie semnificativă între funcţia sexuală şi fracţia de ejecţie. Activitatea sexuală prezintă riscuri diferite în funcţie de severitatea insuficienţei cardiace.63 Deşi pacienţii din clasa I NYHA prezintă un risc minim cu activitatea sexuală, riscul creşte pe măsură ce clasa NYHA creşte. Pacienţii instabili trebuie sfătuiţi să se abţină de la activitatea sexuală până când starea bolii se stabileşte.

Tratamentul disfuncţiei sexuale la subiecţii de sex masculin cu citrat de sildenafil a devenit obişnuit. Citratul de sildenafil poate fi utilizat în siguranţă la bărbaţii cu disfuncţie erectilă şi insuficienţă cardiacă cronică uşoară până la moderată, cu dozare flexibilă de sildenafil bine tolerată, îmbunătăţirea disfuncţiei erectile şi creşterea satisfacţiei cu performanţa sexuală în comparaţie cu placebo. terapia orală cu nitraţi ar trebui

Controlul interventiei

Nr./Nr. total Nr./Nr. total

RR
(95% Cl)

Greutate RR

% **(95% Cl)**

Sursă

Test pentru eterogenitate: x2=8,97, df=7; P=.25

Test pentru eterogenitate: z=3,28, P <.001

0,73

(0,44-1,20)

0,69

(0,50-0,95)

0,55

(0,33-0,91)

1.07

(0,82-1,38)

0,70

(0,46-1,08)

0,76

(0,53-1,08)

0,75

(0,53-1,05)

0,86

(0,64-1,16)

0,79 (0,68-0,91)

Tratamentul favorizează

Controlaţi greutatea RR

Nr./Nr. total (95% Cl) %

Favoruri Favoruri

RR

(95% Cl)

0,75
(0,38-1,49)
1,06
(0,68-1,67)
1,24
(0,71-2,16)

0,49

(0,20-1,20)

1,56

(0,88-2,76)

0,61

(0,25-1,47)

0,98
(0,72-1,34)

Test pentru eterogenitate: x2=7,23, df=5; P=.20

Test pentru eterogenitate: z=0,13, P=.90

Tratament

Controla

Figura 13-7 Date dintr-o meta-analiză din 2004 a managementului bolii insuficienţei cardiace care demonstrează o reducere semnificativă a riscului relativ de readmisie cu insuficienţă cardiacă în analiza grupată, fără niciun efect asupra riscului relativ de mortalitate. RR, risc relativ; CI, interval de încredere. (Redesenat Gwadry-Sridhar FH, Flintoft V, Lee DS, et al: O revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor care compară ratele de readmisie şi ratele de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med 2004;164:2315-20.)

nu i se va prescrie sildenafil din cauza riscului de hipotensiune arterială semnificativă.

Insuficienţă cardiacă şi stres

Nu există date care să demonstreze o legătură cauzală între stresul mental şi insuficienţa cardiacă. Cu toate acestea, deoarece catecolaminele circulante sunt implicate în patogeneza insuficienţei cardiace, stresul mental poate contribui la progresia bolii printr-o creştere a stimulării adrenergice. Legătura potenţială dintre depresie şi insuficienţă cardiacă este discutată mai devreme. Tehnicile de meditaţie şi relaxare s-au dovedit a avea beneficii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.156-159 S-a demonstrat că acupunctura scade activarea simpatică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în perioadele de stres mental.160 Un studiu controlat randomizat de terapie mindbody a arătat îmbunătăţirea capacităţii de exerciţiu şi a calităţii vieţii la pacienţii care participau la un program de Tai Chi neorb; nu este clar dacă componenta de exerciţiu, componenta de relaxare sau combinaţia a fost cea care a conferit beneficii.161 La pacienţii selectaţi, terapiile îndreptate spre relaxare şi reducerea stresului pot fi promiţătoare pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii şi a capacităţii funcţionale.

Gestionarea schimbărilor stilului de viaţă: rolul programelor cuprinzătoare de management al insuficienţei cardiace

S-a demonstrat că managementul bolii îmbunătăţeşte rezultatele în insuficienţa cardiacă şi include o componentă educaţională semnificativă şi asistenţă cu modificarea stilului de viaţă şi a factorilor de risc. Programele de management al bolilor folosesc o abordare cuprinzătoare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, identificând barierele în calea controlului optim al bolii şi simptomelor şi utilizând resursele echipei pentru a ajuta pacienţii în căutarea unei longevităţi şi bunăstare îmbunătăţite.

Studiile iniţiale nerandomizate au investigat impactul optimizării terapiei medicamentoase, educaţiei intensive a pacientului şi urmăririi vigilente, acordându-se o atenţie deosebită recunoaşterii precoce a decompensării şi identificării şi gestionării agresive a comorbidităţilor semnificative şi a factorilor de risc. Această abordare cuprinzătoare a dus la mult mai puţine reinterne, costuri mai mici de îngrijire a sănătăţii şi îmbunătăţirea stării funcţionale şi simptomelor în comparaţie cu ratele înainte de trimiterea la programul de management al bolii sau la pacienţii cu insuficienţă cardiacă trataţi cu îngrijiri convenţionale.162-164 Primul studiu clinic randomizat a fost un studiu unic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu risc ridicat. Autorii au evaluat impactul unei abordări cuprinzătoare care a folosit intervenţii de management al bolilor multidisciplinare, dirijate de asistente medicale, asupra neaderării la dietă sau la medicamente, prescrierea inadecvată a medicamentelor şi incapacitatea de a recunoaşte exacerbările insuficienţei cardiace. Rezultatele au demonstrat o reducere a reinternărilor cu insuficienţă cardiacă cu 56% în 90 de zile, a tuturor reinternărilor cu 29% şi a costului total al îngrijirii cu 460 USD per pacient. management pentru a reduce readmisia, cu efecte variabile asupra mortalităţii (Fig. 13-7).169 S-a sugerat că atenţia acordată factorilor de risc şi managementului stilului de viaţă este mai mare în clinicile de management al bolii decât în îngrijirea convenţională – posibil din cauza gradului ridicat de implicare a asistentelor.

Concluzii

O populaţie mare este expusă riscului de dezvoltare viitoare a insuficienţei cardiace. Un impact substanţial, atât din punct de vedere economic, cât şi social, va rezulta din maximizarea terapiilor de reducere a riscului la această populaţie. O mare parte din această reducere a riscului implică modificări ale stilului de viaţă recomandate universal pentru a optimiza sănătatea inimii, în timp ce altele sunt adaptate pacientului individual şi factorilor de risc prezenţi. Riscul de insuficienţă cardiacă trebuie reevaluat continuu pe măsură ce pacienţii îmbătrânesc şi nicio vizită la cabinet nu ar trebui să treacă fără o discuţie despre stilul de viaţă şi încurajarea de a schimba comportamentele nesănătoase. De asemenea, modificarea stilului de viaţă poate avea un impact substanţial asupra pacientului cu insuficienţă cardiacă stabilită, în special pentru a reduce povara simptomelor şi pentru a îmbunătăţi calitatea vieţii. Deşi schimbarea este lentă, furnizorii de asistenţă medicală influenţează alegerile privind stilul de viaţă ale pacienţilor şi trebuie să sublinieze continuu importanţa schimbării modelelor de comportament nesănătoase adesea înrădăcinate pentru a optimiza îngrijirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă.

Referinţe

Asociaţia Americană a Inimii: Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral - Actualizare 2005. Dallas, Tex. Asociaţia Americană a Inimii, 2004. www.americanheart.org.

Yusuf S, Pitt B: O viaţă de prevenire: cazul insuficienţei cardiace. Tiraj 2002;106:2997-8.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a Ghidurilor din 1995 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace). J Am Coll Cardiol. Dec 2001;38:2101-2113.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 Ghid actualizat pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adulţi - articol rezumat:

Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea şi gestionarea insuficienţei cardiace). J Am Coll Cardiol 2005;46:1116-43.

Clark JC, Lan VM: Nevoile de învăţare ale pacientului cu insuficienţă cardiacă după externarea din spital. Appl Nurs Res 2004;17:150-7.

Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H şi colab.: Profil pentru estimarea riscului de insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med 1999;159: 1197-1204.

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP şi colab.: Riscul de viaţă pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive: Studiul Framingham Heart. Tiraj 2002;106:3068-72.

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB: Istoria naturală a insuficienţei cardiace congestive: Studiul Framingham. N Engl J Med 1971;285:1441-6.

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. Epidemiologia insuficienţei cardiace: Studiul Framingham. J Am Coll Cardiol 1993; 22:6A-13A.

Levy D, Larson MG, Vasan RS şi colab.: Progresia de la hipertensiune la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA 1996;275: 1557-62.

Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbiditatea şi mortalitatea la diabetici în populaţia Framingham. Studiu de urmărire de şaisprezece ani. Diabet 1974;23:105-11.

Schiffl H, Lang SM, Fischer R: Hemodializa zilnică şi rezultatul insuficienţei renale acute. N Engl J Med 2002;346:305-10.

He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al: Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă congestivă la bărbaţi şi femei din SUA: studiu de urmărire epidemiologică NHANES I. Arch Intern Med 2001;161: 996-1002.

Ahmed A, Weaver MT, Allman RM şi colab.: Calitatea îngrijirii rezidenţilor azilului de bătrâni spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Geriatr Soc 2002;50:1831-6.

Morgan S, Smith H, Simpson I, şi colab: Prevalenţa şi caracteristicile clinice ale disfuncţiei ventriculare stângi în rândul pacienţilor vârstnici în cadrul practicii generale: anchetă transversală. BMJ 1999;318:368-72.

Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyorala K: Incidenţa insuficienţei cardiace în estul Finlandei: un studiu de supraveghere bazat pe populaţie. Eur Heart J 1992;13:588-93.

Dries DL, Exner DV, Gersh BJ şi colab: Diferenţele rasiale în rezultatul disfuncţiei ventriculare stângi. N Engl J Med 1999;340:609-16.

Gillum RF: Insuficienţă cardiacă în Statele Unite 1970-1985.

Am Heart J 1987;113:1043-5.

Gillum RF: Epidemiologia bolilor cardiovasculare la americanii de culoare. N Engl J Med 1996;335:1597-9.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab: Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049-57.

Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN: Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparaţie cu pacienţii albi cu disfuncţie ventriculară stângă. N Engl J Med 2001;344:1351-7.

Gheorghiade M, Bonow RO: Insuficienţa cardiacă cronică în Statele Unite: O manifestare a bolii coronariene. Circulation 1998;97:282-9.

Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP şi colab.: Predictorii insuficienţei cardiace congestive la vârstnici: Studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 2000;35:1628-37.

Efectul enalaprilului asupra mortalităţii şi dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici cu fracţii de ejecţie ventriculare stângi reduse. Anchetatorii SOLVD. N Engl J Med 1992;327:685-91.

Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC şi colab: Efecte benefice aditive ale beta-blocantelor la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei în Studiul de supravieţuire şi mărire ventriculară (SAVE). SAVE Anchetatorii. J Am Coll Cardiol 1997;29:229-36.

Jong P, Vowinckel E, Liu PP şi colab.: Prognostic şi determinanţi ai supravieţuirii la pacienţii nou internaţi pentru insuficienţă cardiacă:

Un studiu bazat pe populaţie. Arch Intern Med 2002;162:1689-94.

Dargie HJ: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 2001;357:1385-90.

Arnold JM, Yusuf S, Young J şi colab.: Prevenirea insuficienţei cardiace la pacienţi în studiul de evaluare a prevenirii rezultatelor cardiace (HOPE). Tiraj 2003;107:1284-90.

Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG şi colab.: Efectele simvastatinei asupra incidenţei insuficienţei cardiace la pacienţii cu boală coronariană. J Card Fail 1997;3:249-54.

Davignon J: Efectele pleiotrope cardiovasculare benefice ale statinelor. Tiraj 2004;109:III39-43.

Takemoto M, Node K, Nakagami H şi colab.: Statinele ca terapie antioxidantă pentru prevenirea hipertrofiei miocitelor cardiace. J Clin Invest 2001;108:1429-37.

Yamakuchi M, Greer JJ, Cameron SJ şi colab.: Inhibitorii de HMG-CoA reductază inhibă exocitoza endotelială şi scad dimensiunea infarctului miocardic. Circ Res 2005;96:1185-92.

Tiefenbacher CP, Kapitza J, Dietz V şi colab.: Reducerea dimensiunii infarctului miocardic prin fluvastatină. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H59-64.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD şi colab.: Scăderea intensivă a lipidelor cu atorvastatină la pacienţii cu boală coronariană stabilă. N Engl J Med 2005;352:1425-35.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR şi colab: Efectele clopidogrelului în plus faţă de aspirina la pacienţii cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med 2001;345:494-502.

Hall D, Zeitler H, Rudolph W: Contracararea efectelor vasodilatatoare ale enalaprilului de către aspirină în insuficienţa cardiacă severă. J Am Coll Cardiol 1992;20:1549-55.

Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM şi colab.: Agenţi antiplachetari şi supravieţuire: o analiză de cohortă din studiul Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol 1998;31:419-25.

Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J: Interacţiunea dintre enalapril şi aspirină asupra mortalităţii după infarct miocardic acut: analiza de subgrup a studiului cooperativ nou scandinav de supravieţuire a enalaprilului II (CONSENS II). Am J Cardiol 1997;79:115-9.

Massie BM: Utilizarea aspirinei în insuficienţa cardiacă cronică: Ce ar trebui să recomandăm medicului? J Am Coll Cardiol 2005; 46:963-6.

Leor J, Reicher-Reiss H, et al: Aspirina şi mortalitatea la pacienţii trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei:

Un studiu de cohortă pe 11.575 de pacienţi cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 1999;33:1920-25.

Latini R, Tognoni G, Maggioni AP şi colab.: Efectele clinice ale tratamentului precoce cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei pentru infarctul miocardic acut sunt similare în prezenţa şi absenţa aspirinei: Prezentare sistematică a datelor individuale de la 96.712 pacienţi randomizati. Grupul de colaborare privind inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei infarctului miocardic. J Am Coll Cardiol 2000;35:1801-7.

Aumegeat V, Lamblin N, de Groote P, et al: Aspirina nu afectează negativ supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă stabilă trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Chest 2003;124:1250-8.

Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, et al: Efectele tratamentului pe termen lung cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în prezenţa sau absenţa aspirinei: o revizuire sistematică. Lancet 2002;360:1037-43.

Masoudi FA, Wolfe P, Havranek EP şi colab: Utilizarea aspirinei la pacienţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă şi boală coronariană: modele naţionale de prescripţie şi relaţie cu rezultatele. J Am Coll Cardiol 2005;46:955-62.

Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV: Utilizarea statinei şi rezultatele de supravieţuire la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med 2005;165:62-7.

Node K, Fujita M, Kitakaze M şi colab: Terapia pe termen scurt cu statine îmbunătăţeşte funcţia cardiacă şi simptomele la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Tiraj 19 2003;108: 839-43.

Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC: Terapia cu statine este asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită în insuficienţa cardiacă ischemică şi non-ischemică. J Am Coll Cardiol 2004;43:642-8.

Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC: Terapia cu statine poate fi asociată cu o mortalitate mai scăzută la pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică: un raport preliminar. Tiraj 2005;112: 357-63.

Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al: Relaţia dintre colesterol şi supravieţuire la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 2003;42:1933-40.

Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC: Epidemiologia inversă a factorilor de risc cardiovascular convenţionali la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 21 2004; 43:1439-44.

Sharma R, von Haehling S, Rauchhaus M, et al: Reactivitatea la endotoxinele din sângele întreg la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: importanţa lipoproteinelor serice. Eur J Heart Fail 2005;7:479-84.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Efectele ramiprilului asupra rezultatelor cardiovasculare şi microvasculare la persoanele cu diabet zaharat: Rezultatele studiului HOPE şi ale substudiului MICRO-HOPE. Lancet 2000;355:253-9.

Lonn E, Bosch J, Yusuf S şi colab.: Efectele suplimentării pe termen lung cu vitamina E asupra evenimentelor cardiovasculare şi a cancerului:

Un studiu randomizat controlat. JAMA 2005;293:1338-47.

Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM: Presiunea pulsului şi riscul de infarct miocardic şi insuficienţă cardiacă la vârstnici. J Am Coll Cardiol 2000;36:130-8.

Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: Tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică şi presiunea pulsului ca predictori ai riscului de insuficienţă cardiacă congestivă în studiul Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2003;138:10-16.

Moser M, Hebert PR: Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi şi a insuficienţei cardiace congestive în studiile de tratament pentru hipertensiune arterială. J Am Coll Cardiol 1996;27: 1214-8.

Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS şi colab.: Rezultate de sănătate asociate cu terapiile antihipertensive utilizate ca agenţi de primă linie: O revizuire sistematică şi meta-analiză. JAMA 1997; 277:739-45.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): Un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet 2002;359:995-1003.

Massie BM: Care este sensul VIEŢII? Implicaţiile intervenţiei cu Losartan pentru reducerea obiectivului în studiul hipertensiunii arteriale pentru medicii cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail 2002;8:197-201.

ALLHAT Collaborative Research Group: Evenimente cardiovasculare majore la pacienţii hipertensivi randomizati la doxazosin vs. clortalidonă: Studiul de tratament antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA 2000; 283:1967-75.

Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, şi colab: Morbiditatea şi mortalitatea la pacienţii randomizaţi la tratament dublu-orb cu un blocant al canalelor de calciu cu acţiune lungă sau un diuretic în studiul internaţional GITS cu nifedipină: Intervenţia ca obiectiv în tratamentul hipertensiunii (INSIGHT). Lancet 29 2000;356: 366-72.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab.: Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2003;42:1206-52.

Kostis JB, Sanders M: Asocierea insuficienţei cardiace cu rezistenţa la insulină şi dezvoltarea diabetului de tip 2. Am J Hypertens 2005;18:731-7.

Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG şi colab: Enalapril reduce incidenţa diabetului zaharat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: Perspectivă din studiile disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). Tiraj 2003;107:1291-6.

Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al: Controlul glicemic şi insuficienţa cardiacă la pacienţii adulţi cu diabet. Circulation 2001;103:2668-73.

Nielson C, Lange T: Glicemia şi insuficienţa cardiacă la pacienţii nondiabetici. Diabetes Care 2005;28:607-11.

Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, et al: rezistenţa la insulină şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA 2005;294:334-41.

Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS şi colab.: Sexul şi infarctul miocardic acut: există un răspuns diferit la tromboliza? J Am Coll Cardiol 1997;29:35-42.

Takahashi N, Iwasaka T, Sugiura T şi colab: Funcţia regională a ventriculului stâng după infarctul miocardic anterior acut la pacienţii diabetici. Diabetes Care 1989;12:630-5.

Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S şi colab: Funcţia pompei ventriculare stângi reziduale după infarctul miocardic acut la pacienţii cu NIDDM. Diabetes Care 1992;15:1522-6.

O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, et al: Caracteristicile clinice şi rezultatul pe termen lung al pacienţilor la care insuficienţa cardiacă congestivă se dezvoltă după terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut: Dezvoltarea unui model predictiv. Am Heart J 1997;133:663-73.

Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, et al: Creşterea insuficienţei cardiace congestive după infarctul miocardic de extenţie modestă la pacienţii cu diabet zaharat. Am Heart J 1984;108:31-7.

Vaur L, Gueret P, Lievre M, şi colab.: Dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 cu microalbuminurie sau proteinurie: observaţii din studiul DIABHYCAR (diabet de tip 2, hipertensiune arterială, evenimente cardiovasculare şi ramipril). Diabetes Care 2003;26:855-60.

Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC şi colab.: Impactul diabetului zaharat asupra prognosticului pe termen lung la pacienţii cu angină instabilă şi infarct miocardic fără undă Q: Rezultatele registrului OASIS (organizaţia de evaluare a strategiilor pentru sindroamele ischemice). Tiraj 2000;102:1014-9.

Grupul UKPDS Prospective Diabetes Study (UKPDS): Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicaţiilor la pacienţii supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.

Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE şi colab: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;292:2227-36.

Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al: Myocardial cell death in human diabetes. Circ Res 2000;87:1123-32.

Solomon SD, St John Sutton M, Lamas GA, et al: Remodelarea ventriculară nu însoţeşte dezvoltarea insuficienţei cardiace la pacienţii diabetici după infarct miocardic. Circulation 2002;106:1251-5.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D şi colab: Efectele losartanului asupra rezultatelor renale şi cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie. N Engl J Med 2001;345:861-9.

Zeller M, Steg PG, Ravisy J şi colab: Prevalenţa şi impactul sindromului metabolic asupra rezultatelor spitaliceşti în infarctul miocardic acut. Arch Intern Med 2005;165:1192-98.

Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE şi colab.: Sindromul metabolic modifică riscul cardiovascular asociat cu boala coronariană angiografică la femei: un raport de la Evaluarea sindromului ischemiei femeilor. Tiraj 2004;109:714-21.

Gerstein HC, Mann JF, Yi Q şi colab.: Albuminurie şi risc de evenimente cardiovasculare, deces şi insuficienţă cardiacă la persoanele diabetice şi nondiabetice. JAMA 2001;286:421-6.

Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al: Rigiditatea arterelor capacitive şi conducte: semnificaţie prognostică pentru pacienţii cu boală renală în stadiu terminal. Hipertensiune arterială 2005;45:592-6.

Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al: Efectul transplantului de rinichi asupra disfuncţiei sistolice ventriculare stângi şi insuficienţei cardiace congestive la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol 2005;45:1051-60.

Stegmayr BG: Ultrafiltrare şi greutate uscată - care sunt efectele cardiovasculare? Artif Organs 2003;27:227-9.

Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al: Factori de risc pentru insuficienţa cardiacă în populaţia generală: Studiul bărbaţilor născuţi în 1913. Eur Heart J 1989;10:647-56.

Burke A, Fitzgerald GA: Stresul oxidativ şi leziuni vasculare induse de fumat. Prog Cardiovasc Dis 2003;46:79-90.

Gvozdjakova A, Kucharska J, Gvozdjak J: Efectul fumatului asupra proceselor oxidative ale cardiomiocitelor. Cardiologie 1992; 81:81-4.

Gvozdjak J, Gvozdjakova A, Kucharska J şi colab.: Tulburări metabolice ale muşchiului cardiac în cardiomiopatia alcoolică şi de fum. Cor Vasa 1989;31:312-20.

Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA: Incidenţa insuficienţei cardiace nou diagnosticate în practica generală din Marea Britanie. Eur J Heart Fail 2001;3:225-31.

Carabello BA, Crawford FA, Jr: Boala cardiacă valvulară. N Engl J Med 1997;337:32-41.

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr, et al: Ghid pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară cardiacă: Rezumat executiv. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienţilor cu Valvular Heart Disease). Circulation 1998;98:1949-84.

Carabello BA: Este vreodată prea târziu pentru a opera pacientul cu boală valvulară? J Am Coll Cardiol 2004;44:376-83.

Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E: Supravieţuirea observată şi relativă după înlocuirea valvei aortice. J Am Coll Cardiol 2000;35:747-56.

Zuber M, Kaeslin T, Studer T, Erne P: Pierderea în greutate de 146 kg cu dietă şi inversarea insuficienţei cardiace congestive severe la un pacient tânăr, obez morbid. Am J Cardiol 1999;84:955-6.

Taylor TV, Bozkurt B, Shayani P şi colab.: Insuficienţă cardiacă în stadiu terminal la un pacient obez morbid tratat prin derivaţie biliopancreatică şi transplant cardiac. Obes Surg 2002;12: 416-8.

Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al: Morfologia cardiacă şi funcţia ventriculară stângă la pacienţii obezi morbid normotensivi cu şi fără insuficienţă cardiacă congestivă şi efectul pierderii în greutate. Am J Cardiol 1997;80:736-40.

Karason K, Wallentin I, Larsson B, Sjostrom L: Efectele obezităţii şi pierderii în greutate asupra masei ventriculare stângi şi a grosimii relative a peretelui: studiu şi studiu de intervenţie. BMJ 1997;315: 912-6.

MacMahon SW, Wilcken DE, Macdonald GJ: Efectul scăderii în greutate asupra masei ventriculare stângi: un studiu controlat randomizat la pacienţii tineri, supraponderali, hipertensivi. N Engl J Med 1986;314:334-9.

Levy D, Garrison RJ, Savage DD şi colab.: Implicaţiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate ecocardiografic în Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990;322: 1561-6.

Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C şi colab.: Efectul obezităţii şi al supraponderalităţii asupra mortalităţii pe termen lung în insuficienţa cardiacă congestivă: Influenţa funcţiei sistolice ventriculare stângi. Eur Heart J 2005;26:58-64.

Curtis JP, Selter JG, Wang Y şi colab.: Paradoxul obezităţii: indicele de masă corporală şi rezultatele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med 2005;165:55-61.

Anker SD, Ponikowski P, Varney S şi colab.: Risipirea ca factor de risc independent pentru mortalitatea în insuficienţa cardiacă cronică. Lancet 1997;349:1050-3.

Mehra MR, Uber PA, Park MH şi colab.: Obezitate şi niveluri suprimate de peptide natriuretice de tip B în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol 2004;43:1590-5.

Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV: Obezitate şi prognostic insuficienţă cardiacă: Paradox sau epidemiologie inversă? Eur Heart J 2005; 26:5-7.

Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F şi colab.: Efectele alcoolismului asupra muşchiului scheletic şi cardiac. N Engl J Med 1989;320:409-415.

Rubin E, Urbano-Marquez A: Cardiomiopatie alcoolică. Alcohol Clin Exp Res 1994;18:111-4.

Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G: Insuficienţa cardiacă în populaţia generală de bărbaţi - morbiditate, factori de risc şi prognostic. J Intern Med 2001;249:253-61.

McKenna CJ, Codd MB, McCann HA, Sugrue DD: Consumul de alcool şi cardiomiopatie dilatată idiopatică: un studiu de caz şi control. Am Heart J 1998;135:833-7.

Lee WK, Regan TJ: Cardiomiopatie alcoolică: este dependentă de doză? Congest Heart Fail 2002;8:303-6.

Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao YL: Diagnosticul la pat al funcţiei sistolice ventriculare stângi conservate versus afectate în insuficienţa cardiacă. Am J Cardiol 1991;67:1002-6.

Walsh CR, Larson MG, Evans JC şi colab.: Consumul de alcool şi riscul de insuficienţă cardiacă congestivă în studiul Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2002;136:181-91.

Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V: Consum moderat de alcool şi risc de insuficienţă cardiacă în rândul persoanelor în vârstă. JAMA 2001;285:1971-7.

Aguilar D, Skali H, Moye LA, et al: Consumul de alcool şi prognosticul la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng după un infarct miocardic. J Am Coll Cardiol 2004;43: 2015-21.

Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD şi colab.: Factori de risc pentru apneea de somn centrală şi obstructivă la 450 de bărbaţi şi femei cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 1101-06.

Naughton MT, Bradley TD: Apneea în somn în insuficienţa cardiacă congestivă. Clin Chest Med 1998;19:99-113.

Parker JD, Brooks D, Kozar LF şi colab.: Efectele acute şi cronice ale obstrucţiei căilor respiratorii pe performanţa ventriculară stângă a caninului. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1888-96.

Shahar E, Whitney CW, Redline S şi colab.: Respiraţia tulburată de somn şi bolile cardiovasculare: Rezultatele transversale ale studiului privind sănătatea inimii în somn. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:19-25.

Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS şi colab: Efectele presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu şi fără respiraţie Cheyne-Stokes. Tiraj 2000;102:61-6.

Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al: Efectele cardiovasculare ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi apnee obstructivă în somn. N Engl J Med 2003;348: 1233-41.

Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ şi colab.: Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn şi insuficienţa cardiacă.

N Engl J Med 2005;353:2025-33.

Abramson J, Berger A, Krumholz HM, Vaccarino V: Depresie şi risc de insuficienţă cardiacă în rândul persoanelor în vârstă cu hipertensiune sistolica izolată. Arch Intern Med 2001;161:1725-30.

Williams SA, Kasl SV, Heiat A şi colab: Depresie şi risc de insuficienţă cardiacă la vârstnici: un studiu prospectiv bazat pe comunitate. Psychosom Med 2002;64:6-12.

Clarke SP, Frasure-Smith N, Lesperance F, Bourassa MG: Factori psihosociali ca predictori ai statusului funcţional la 1 an la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Res Nurs Health 2000;23:290-300.

Jiang W, Kuchibhatla M, Cuffe MS, et al: Valoarea prognostică a anxietăţii şi depresiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 2004;110:3452-56.

Departamentul de Sănătate al Serviciilor Umane din SUA. Activitate fizică şi sănătate: un raport al chirurgului general. Atlanta, Ga, Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor, 1996.

Simoes EJ, Byers T, Coates RJ, et al: Asocierea dintre activitatea fizică în timpul liber şi grăsimea alimentară la adulţii americani. Am J Public Health 1995;85:240-4.

Incidenţa iniţierii fumatului de ţigară—Statele Unite, 1965-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998;47:837-40.

McCarron DA, Oparil S, Chait A şi colab: Managementul nutriţional al factorilor de risc cardiovascular: un studiu clinic randomizat. Arch Intern Med 1997;157:169-77.

de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994;343:1454-9.

Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C: Relaţia inversă între consumul de peşte şi mortalitatea la 20 de ani din cauza bolii coronariene. N Engl J Med 1985; 312:1205-9.

Daviglus ML, Stamler J, Orencia AJ, et al: Consumul de peşte şi riscul de 30 de ani de infarct miocardic fatal. N Engl J Med 1997;336:1046-53.

Kotchen TA, McCarron DA. Electroliţii dietetici şi tensiunea arterială: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Comitetul de nutriţie al Asociaţiei Americane a Inimii. Circulation 1998;98:613-7.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al: Prevenirea diabetului zaharat de tip 2 prin modificări ale stilului de viaţă în rândul subiecţilor cu toleranţă redusă la glucoză. N Engl J Med 2001;344: 1343-50.

Colin Ramirez E, Castillo Martinez L, Orea Tejeda A, et al: Efectele unei intervenţii nutriţionale asupra compoziţiei corporale, a stării clinice şi a calităţii vieţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Nutriţie 2004;20:890-5.

Buckle J, Sharkey P, Myriski P şi colab: Îmbunătăţirea rezultatelor pentru pacienţii spitalizaţi cu ICC. Manag Care Q 2002;10:30-40.

Morris CD, Carson S: Suplimentarea de rutină cu vitamine pentru a preveni bolile cardiovasculare: un rezumat al dovezilor pentru Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA. Ann Intern Med 2003; 139:56-70.

Piano MR: Alcoolul şi insuficienţa cardiacă. J Card Fail 2002;8:239-46.

Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD: Alcoolul şi provocările şi oportunităţile de cercetare ale sistemului cardiovascular. J Am Coll Cardiol 2005;45:1916-24.

Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Estruch R, et al: Efectul consumului de alcool controlat în cardiomiopatia alcoolică. Ann Intern Med 2002;136:192-200.

Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR: Biochimia şi histologiei muşchilor scheletici la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă pe termen lung. Circulation 1990;81:518-27.

Drexler H, Riede U, Munzel T, et al: Alterations of scheletal muscle in chronic heart failure. Circulation 1992;85:1751-9.

Johnson W, Lucas C, Stevenson LW, Creager MA: Efectul terapiei intensive pentru insuficienţa cardiacă asupra răspunsului vasodilatator la efort. J Am Coll Cardiol 1999;33:743-9.

Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S: Dovezi ale rezistenţei musculare respiratorii reduse la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol 1994;24:972-81.

Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA şi colab: Exerciţiu de antrenament la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med 1996;124:1051-7.

Coats AJ: Antrenamentul pentru insuficienţă cardiacă: Majoritatea. Circulation 1999;99:1138-1140.

Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A: Studiu randomizat, controlat al antrenamentului fizic moderat pe termen lung în insuficienţa cardiacă cronică: Efecte asupra capacităţii funcţionale, calităţii vieţii şi rezultatul clinic. Circulation 1999;99:1173-82.

Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L: Efectul antiremodelare al antrenamentului pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă: Rezultatele studiului Exerciţiu în disfuncţia ventriculară stângă şi insuficienţa cardiacă cronică (ELVD-CHF). Tiraj 2003;108:554-9.

Jaarsma T, Dracup K, Walden J, Stevenson LW: Funcţia sexuală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Heart Lung 1996;25: 262-70.

Grady KL, Jalowiec A, Grusk BB şi colab.: Simptome de suferinţă la candidaţii la transplant cardiac. Heart Lung 1992;21:434-9.

Katz SD, Parker JD, Glasser DB şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa citratului de sildenafil la bărbaţii cu disfuncţie erectilă şi insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol 2005;95:36-42.

Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM şi colab: Efectele hemodinamice ale sildenafilului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi hipertensiune pulmonară: administrare combinată cu oxid nitric inhalat. Chest 2005;127:1647-53.

Alaeddini J, Uber PA, Park MH şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa sildenafilului în evaluarea hipertensiunii pulmonare în insuficienţa cardiacă severă. Am J Cardiol 2004;94:1475-77.

Esler M, Kaye D: Activarea sistemului nervos simpatic în hipertensiunea esenţială, insuficienţa cardiacă şi bolile cardiace psihosomatice. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:S1-7.

Middlekauff HR, Nguyen AH, Negrao CE şi colab.: Impactul stresului mental acut asupra activităţii nervoase simpatice şi a fluxului sanguin regional în insuficienţa cardiacă avansată: Implicaţii pentru „declanşarea" evenimentelor adverse cardiace. Tiraj 1997;96: 1835-42.

Kostis JB, Rosen RC, Cosgrove NM, et al: Terapia nonfarmacologică îmbunătăţeşte starea funcţională şi emoţională în insuficienţa cardiacă congestivă. Chest 1994;106:996-1001.

Moser DK, Dracup K, Woo MA, Stevenson LW: Controlul voluntar al tonusului vascular prin utilizarea biofeedback-relaxare a temperaturii pielii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Altern Ther Health Med 1997;3:51-9.

Luskin F, Reitz M, Newell K şi colab.: Un studiu pilot controlat al antrenamentului de gestionare a stresului la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă congestivă. Prev Cardiol 2002;5:168-72.

Klaus L, Beniaminovitz A, Choi L şi colab.: Studiu pilot al utilizării imaginilor ghidate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Am J Cardiol 2000;86:101-4.

Middlekauff HR, Hui K, Yu JL, et al: Acupunctura inhibă activarea simpatică în timpul stresului mental la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. J Card Fail 2002;8:399-406.

Yeh GY, Wood MJ, Lorell BH, şi colab.: Efectele terapiei de mişcare a minţii tai chi asupra stării funcţionale şi a capacităţii de exerciţiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: un studiu controlat randomizat. Am J Med 2004;117:541-8.

Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, şi colab.: Impactul unui program cuprinzător de management al insuficienţei cardiace asupra readmiterii în spital şi a stării funcţionale a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol 1997;30:725-32.

Hanumanthu S, Butler J, Chomsky D şi colab.: Efectul unui program de insuficienţă cardiacă asupra frecvenţei spitalizării şi toleranţei la efort. Circulation 1997;96:2842-8.

West JA, Miller NH, Parker KM, et al: Un sistem cuprinzător de management al insuficienţei cardiace îmbunătăţeşte rezultatele clinice şi reduce utilizarea resurselor medicale. Am J Cardiol 1997;79:58-63.

Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al: O intervenţie multidisciplinară pentru a preveni readmisia pacienţilor vârstnici cu insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med 1995;333:1190-5.

McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ: Strategii multidisciplinare pentru managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu risc ridicat de admitere: o revizuire sistematică a studiilor randomizate. J Am Coll Cardiol 2004;44:810-9.

Phillips CO, Wright SM, Kern DE şi colab.: Planificarea completă a externarii cu suport post externare pentru pacienţii în vârstă cu insuficienţă cardiacă congestivă: o meta-analiză. JAMA 2004;291:1358-67.

Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B şi colab.: Asistenţa medicală pe termen lung şi rezultatele costurilor managementului bolii într-o populaţie mare, randomizată, bazată pe comunitate, cu insuficienţă cardiacă. Tiraj 2004;110:3518-26.

Gwadry-Sridhar FH, Flintoft V, Lee DS şi colab.: O revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor care compară ratele de readmisie şi ratele de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Arch Intern Med 2004;164:2315-20.

Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, et al: Caracteristicile clinice ale pacienţilor în studiile de disfuncţie ventriculară stângă (SOLVD). Am J Cardiol 1992;70:894-900.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med 1999;341:709-17.

Packer M, Coats AJ, Fowler MB şi colab: Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med 2001; 344:1651-58.

Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al: Prevenirea insuficienţei cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune sistolica izolată. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. JAMA 1997;278:212-6.

Dahlof B, Hansson L, Lindholm LH, şi colab.: Studiul suedez la pacienţii bătrâni cu hipertensiune arterială (STOP-Hipertensiune) analize efectuate până în 1992. Clin Exp Hypertens 1993;15:925-39.

Amery A, Birkenhager W, Brixko P şi colab.: Rezultatele mortalităţii şi morbidităţii din cadrul Grupului de lucru european pentru hipertensiune arterială în studiile vârstnice. Lancet 1985;1:1349-54.

Coope J, Warrender TS: Studiu randomizat de tratament al hipertensiunii arteriale la pacienţii vârstnici aflaţi în îngrijirea primară. BMJ (Clin Res Ed) 1986;293:1145-51.

Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al: Shanghai trial of nifedipine in the ederly (STONE). J Hypertens 1996;14:1237-45.

Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L şi colab.: Morbiditatea şi mortalitatea în studiul suedez la pacienţii bătrâni cu hipertensiune arterială (STOP-Hipertensiune). Lancet 1991;338:1281-5.

Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP: Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată: Rezultatele finale ale Programului de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP). JAMA 1991; 265:3255-64.

Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC şi colab.: Rezultate clinice în tratamentul antihipertensiv al diabetului de tip 2, concentraţie alterată a glucozei a jeun şi normoglicemie: Tratament antihipertensiv şi de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). Arch Int Med 2005;165:1401-9.

Nichols GA, Gullion CM, Koro CE şi colab: Incidenţa insuficienţei cardiace congestive în diabetul de tip 2: o actualizare. Diabetes Care 2004;27:1879-84.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie: Controlul strict al tensiunii arteriale şi riscul de complicaţii macrovasculare şi microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. BMJ 1998;317: 703-13.

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, şi colab: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabet in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): Un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet 2002; 359:1004-010.

Raymond RJ, Lee AJ, Messineo FC şi colab.: Performanţa cardiacă timpurie după cardioversie de la fibrilaţia atrială. Am Heart J 1998;136:435-42.

Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L, Olshansky B: Insuficienţă cardiacă şi moarte subită la pacienţii cu cardiomiopatie indusă de tahicardie şi tahicardie recurentă. Circulation 2004;110:247-52.

Cesari M, Penninx BW, Newman AB şi colab: Markeri inflamatori şi debutul evenimentelor cardiovasculare: Rezultatele studiului Health ABC. Tiraj 2003;108:2317-22.

Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R şi colab.: Markeri inflamatori şi risc de insuficienţă cardiacă la subiecţii vârstnici fără infarct miocardic anterior: Studiul Framingham Heart. Circulation 2003;107:1486-91.

Kenchaiah S, Evans JC, Levy D şi colab.: Obezitatea şi riscul de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2002;347:305-13.

Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR: Compoziţia corporală şi prognostic în insuficienţa cardiacă sistolica cronică: Paradoxul obezităţii. Am J Cardiol 2003;91:891-4.

Lissin LW, Gauri AJ, Froelicher VF şi colab.: Valoarea prognostică a indicelui de masă corporală şi a testelor de efort standard la veteranii de sex masculin cu insuficienţă cardiacă congestivă. J Card Fail 2002;8: 206-15.

Kannel WB, Cobb J: Hipertrofia ventriculară stângă şi mortalitatea: Rezultatele studiului Framingham. Cardiology 1992;81:291-8.

Kannel WB: Hipertrofia ventriculară stângă ca factor de risc: experienţa Framingham. J Hypertens (Suppl) Dec 1991;9:S3-8; discuţie S8-9.

Javaheri S, Parker TJ, Liming JD şi colab: Apneea în somn la 81 de pacienţi de sex masculin ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă: tipuri şi prevalenţe, consecinţe şi prezentări ale acestora. Circulation 1998;97:2154-9.

Wessel TR, Arant CB, Olson MB şi colab: Relaţia dintre fitness-ul fizic şi indicele de masă corporală cu boala coronariană şi evenimentele cardiovasculare la femei. JAMA 2004;292:1179-87.

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA şi colab.: Efectul advers al stimularii ventriculare asupra insuficienţei cardiace şi fibrilaţiei atriale în rândul pacienţilor cu durată QRS iniţială normală într-un studiu clinic de terapie cu stimulator cardiac pentru disfuncţia nodului sinusal. Circulation 2003;107:2932-7.

Steinberg JS, Fischer A, Wang P şi colab.: Implicaţiile clinice ale stimularii ventriculare drepte cumulative în studiul II cu defibrilator automat multicentric. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:359-65.

Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE şi colab.: Stimularea cu două camere sau stimularea de rezervă ventriculară la pacienţii cu un defibrilator implantabil: Studiul cu dublă cameră şi defibrilator implantabil VVI (DAVID). JAMA 2002;288:3115-23.

Freedland KE, Rich MW, Skala JA, et al: Prevalenţa depresiei la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Psychosom Med 2003;65:119-28.

Koenig HG: Depresie la pacienţii vârstnici internaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Gen Hosp Psychiatry 1998;20:29-43.

Capitolul 14

Managementul farmacologic al insuficienţei cardiace în cadrul ambulatoriului

Michael M. Givertz şi Jay N. Cohn

CUPRINS CAPITOLUL

Fiziopatologia şi sistemul de stadializare: ţinte ale

Terapie 331

Diuretice şi restricţie de sodiu 333

Diuretice 333

Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină 336 p-blocante 342

Opţiuni pentru pacienţii care rămân simptomatici

În ciuda terapiei standard 346

Digoxină 346

Antagonişti de aldosteron 347

Hidralazină şi dinitrat de izosorbid 348

Blocante ale canalelor de calciu 349

Agenţi inotropi pozitivi 349

Terapia antitrombotică 350

Terapia antiaritmică 351

Consideraţii speciale 351

Direcţii viitoare în terapia farmacologică 355

Insuficienţa cardiacă este o problemă de sănătate publică în creştere.1 În ultimul deceniu, s-au înregistrat progrese considerabile în înţelegerea mecanismelor fiziopatologice de bază care stau la baza sindromului clinic al insuficienţei cardiace, natura progresivă a remodelării ventriculare stângi şi ratele mari ale mortalităţii asociate. antagoniştii reduc rata mortalităţii şi îmbunătăţesc starea funcţională. Cu toate acestea, rata de morbiditate asociată cu insuficienţa cardiacă rămâne ridicată şi mulţi pacienţi nu sunt trataţi optim.3 Aceste observaţii au stimulat formularea unor ghiduri specifice pentru managementul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică.4 Un accent major în următorii ani va include o căutare continuă a terapiilor mai eficiente, precum şi un efort educaţional semnificativ pentru a ajuta furnizorii de asistenţă medicală în utilizarea crescută a terapiilor existente.

Acest capitol trece în revistă strategiile actuale de tratament farmacologic pentru pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă cronică. În fiecare secţiune sunt prezentate cele mai pertinente informaţii cu privire la mecanismele fiziopatologice, precum şi date din studii clinice importante care oferă raţionamentul ştiinţific al recomandărilor de tratament. Pentru domeniile în care există un acord puternic cu privire la managementul medical, sunt furnizate recomandări bazate pe dovezi din ghidurile revizuite ACC/AHA.4 Pentru domeniile în care există puţine date despre mecanisme şi tratament, se discută opinia consensuală în rândul specialiştilor în insuficienţă cardiacă şi recomandările empirice. În plus, fiecare secţiune include recomandări practice care pot fi utilizate în practica clinică de zi cu zi. O discuţie mai detaliată a medicamentelor utilizate în tratamentul insuficienţei cardiace poate fi găsită în capitolul 23 din HD7ed. Recomandări privind strategiile preventive şi modificarea factorilor de risc şi a stilului de viaţă sunt furnizate în Capitolul 13.

SISTEMUL FIziopatologic şi De Stadializare: ŢINTELE TERAPIEI

Fiziopatologia de bază a insuficienţei cardiace, inclusiv mecanismele adaptative pe termen scurt, remodelarea miocardică cronică şi ajustările neurohormonale, paracrine şi autocrine este discutată pe larg în capitolul 21 din HD7e, precum şi în alte recenzii.5-7 Trei concepte fiziopatologice importante au avut un impact substanţial asupra strategiei generale de tratament. Primul concept recunoaşte natura sistemică a sindromului clinic al insuficienţei cardiace. Deşi problema principală este legată de o anomalie a miocardului, multe dintre

semnele şi simptomele care se manifestă sunt legate de disfuncţia organelor terminale - inclusiv plămânii, ficatul şi rinichii - precum şi de muşchiul scheletic. Faptul că insuficienţa cardiacă este un proces sistemic face puţin probabil ca orice terapie să ofere un răspuns complet la tratament. Un al doilea concept important implică interacţiunea dintre disfuncţia miocardică, activarea sistemelor neurohormonale şi progresia bolii (Fig. 14-1). Acest model subliniază faptul că, deşi insuficienţa cardiacă este legată de o anomalie primară a funcţiei miocardice (genetice sau dobândite), alte tulburări ale funcţiei miocardice, precum şi hipertrofia progresivă, dilatare sau ambele, pot apărea în absenţa unei leziuni suplimentare directe ale inimii. Acest model poate ajuta, de asemenea, la explicarea absenţei semnelor şi simptomelor insuficienţei cardiace la unii pacienţi care au disfuncţie ventriculară semnificativă şi oferă raţiunea terapiei cu inhibitori ai ECA şi p-blocante la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică. În sfârşit, acest model subliniază observaţia că tratamentele care nu au o acţiune intrinsecă asupra anomaliei miocardice primare pot avea totuşi beneficii substanţiale în insuficienţa cardiacă. Astfel, inhibitorii ECA reduc tonusul vasoconstrictorului şi toxicitatea mediată de angiotensină în inimă, sistemul vascular şi rinichi şi sunt asociaţi cu

Figura 14-1 Secvenţa propusă de evenimente în progresia insuficienţei cardiace. După o leziune iniţială, diverşi mediatori secundari, cum ar fi norepinefrina, angiotensina şi stresul mecanic, acţionează asupra miocardului pentru a provoca remodelarea ventriculară. Mediatori biologici suplimentari, inclusiv endotelina, citokinele proinflamatorii şi speciile reactive de oxigen, sunt suprareglaţi în insuficienţa cardiacă şi contribuie la progresia bolii.

Tabelul 14-1 Medicamente în insuficienţa cardiacă: efecte divergente asupra obiectivelor terapeutice

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei.

Tabelul 14-2 Terapia farmacologică pe etape a insuficienţei cardiace

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; FA, fibrilaţie atrială; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; IM, infarct miocardic; LVD, disfuncţie ventriculară stângă; LVH, hipertrofie ventriculară stângă; NYHA, Asociaţia Inimii din New York.

ameliorarea simptomelor şi a ratei de supravieţuire. În contrast, medicamentele despre care s-a demonstrat că activează căile neurohormonale (de exemplu, inotropii orali pozitivi) au un efect neutru sau advers asupra supravieţuirii pe termen lung.

Un al treilea concept care a evoluat din studiile clinice randomizate este că toate intervenţiile terapeutice trebuie examinate critic cu privire la două obiective diferite, dar la fel de importante: o îmbunătăţire a simptomelor sau a calităţii vieţii şi o îmbunătăţire a supravieţuirii. Deşi este de preferat ca toate intervenţiile să aibă un efect concordant asupra acestor obiective, acesta nu este întotdeauna cazul (Tabelul 14-1). De exemplu, diureticele sunt foarte eficiente în reducerea semnelor şi simptomelor insuficienţei cardiace, dar efectele lor asupra supravieţuirii sunt necunoscute. În schimb, P-blocantele reduc spitalizările şi prelungesc supravieţuirea, dar efectele lor asupra toleranţei la efort şi asupra calităţii vieţii sunt mai puţin evidente. Distincţia dintre cele două obiective se reflectă şi în prioritizarea tratamentului pentru diferite subgrupuri de pacienţi. De exemplu, pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică nu necesită terapie care va reduce simptomele, dar beneficiază de un tratament care încetineşte progresia bolii şi prelungeşte viaţa. În schimb, un pacient cu insuficienţă cardiacă avansată beneficiază de orice tratament care ameliorează simptomele la sfârşitul vieţii.

În 2001, comitetul de redactare a ghidurilor ACC/AHA a propus o nouă abordare a clasificării insuficienţei cardiace care a subliniat atât dezvoltarea, cât şi progresia bolii.4 Pacienţii în stadiul A şi B prezintă un risc ridicat de a dezvolta insuficienţă cardiacă. Pacienţii în stadiul A sunt cei fără boală cardiacă structurală, iar pacienţii în stadiul B sunt cei cu boală cardiacă structurală, dar fără semne sau simptome de insuficienţă cardiacă. Pacienţii în stadiile C şi D au boală cardiacă structurală cu simptome precoce sau actuale de insuficienţă cardiacă (stadiul C) sau insuficienţă cardiacă refractară care necesită intervenţii specializate (stadiul D) (vezi Fig. 13-1 pentru exemple). Acest sistem de stadializare recunoaşte că (1) există factori de risc stabiliţi şi premise structurale pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace; (2) terapiile utilizate înainte de apariţia disfuncţiei ventriculare stângi sau a simptomelor pot reduce ratele de morbiditate şi mortalitate; (3) se aşteaptă ca pacienţii să progreseze de la o etapă la următoarea, dacă nu sunt încetiniţi de tratament; şi (4) toţi pacienţii beneficiază de managementul factorilor de risc, inclusiv controlul tensiunii arteriale, managementul lipidelor, exerciţii fizice şi renunţarea la fumat. În acest capitol, ne concentrăm în primul rând pe pacienţii în stadiul C cu fracţie de ejecţie redusă pentru care există o bază mare de dovezi pe care să ghidăm terapia (Tabelul 14-2). În schimb, este prezentată o discuţie mai limitată a recomandărilor empirice pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie normală.

DIURETICE ŞI RESTRICŢIA SODIULUI

Mecanisme fiziopatologice

O anomalie comună la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este un volum extracelular extins care se caracterizează prin congestie pulmonară, edem periferic, ascită, puls venos jugular crescut şi simptome precum umflarea gleznelor, dispnee la efort şi ortopnee. Aceste anomalii sunt legate parţial de retenţia avidă de sodiu de către rinichi, care este cauzată de o interacţiune complexă între scăderea debitului cardiac şi perfuzia renală, redistribuirea fluxului sanguin intrarenal către medularul care conservă sodiu, activarea neurohormonală sistemică şi locală şi creşterea activităţii nervoase simpatice renale. Deşi restricţia aportului

alimentar de sodiu este universal recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt trataţi cu diuretice, această recomandare este implementată inadecvat în multe situaţii clinice. Eşecul implementării corecte a unei diete cu conţinut limitat de sodiu diminuează eficacitatea diureticelor, creşte necesarul de dozare şi agravează pierderea de potasiu.

Restricţie de sodiu

Există puţine studii care evaluează în mod specific efectul aportului alimentar de sodiu în insuficienţa cardiacă. Cody şi colegii9 au studiat 10 pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă care au fost monitorizaţi într-un centru de cercetare clinică după ce toate terapia vasodilatatoare şi diuretice au fost întrerupte în timpul unei diete care conţinea un aport de sodiu foarte scăzut (aproximativ 200 mg/zi) sau moderat (aproximativ 2000 mg/zi). Dieta foarte scăzută în sodiu a fost asociată cu o scădere semnificativă a greutăţii, a presiunii medii în artera pulmonară şi a presiunii medii a capilarelor pulmonare. În schimb, s-a demonstrat că o dietă bogată în sare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară creşte volumul ventriculului stâng, suprimă concentraţia de renină şi aldosteron.

Astfel, chiar şi la pacienţii fără semne sau simptome de congestie, există o capacitate redusă de a excreta o încărcătură de sodiu. Alte studii la pacienţii cu boală cardiacă hipertensivă11,12 şi insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolică păstrată13 sugerează că restricţia de sodiu poate reduce peptidele natriuretice, atenua remodelarea ventriculară şi poate îmbunătăţi starea clinică.

Nivelul recomandat de restricţie de sodiu depinde de istoricul şi severitatea formării edemului. La pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică, este probabil utilă restricţia judicioasă a sodiului la cel mult 3500 mg/zi. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară necesită de obicei o restricţie la mai puţin de 2500 mg/zi, în timp ce cei cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă ar trebui să reducă aportul la mai puţin de 2000 mg/zi. Principiile importante includ înlocuirea sării de masă cu ierburi şi alte condimente, evitarea alimentelor obişnuite care conţin cantităţi mari de sodiu (Tabelul 14-3), citirea cu atenţie a etichetelor alimentelor şi gătitul cu carne şi legume proaspete. Cheile pentru conformare sunt educaţia pacientului şi a familiei de către asistenţi medicali specialişti, trimiterea către nutriţionişti şi utilizarea de texte şi site-uri web orientate către pacient (de exemplu, www.hfsa.org).14

DIURETICELE

Mecanisme de acţiune

Diureticele inhibă reabsorbţia sodiului în rinichi, ducând astfel la creşterea excreţiei urinare de sodiu şi apă.15 Există mai multe diuretice disponibile (Tabelul 14-4) care sunt de obicei

clasificate în funcţie de locul lor de acţiune în rinichi. Diureticele tiazidice inhibă simporterul de clorură de sodiu în tubul contort distal, unde aproximativ 5% până la 10% din încărcătura filtrată de sodiu este reabsorbită. Pe măsură ce funcţia cardiacă şi perfuzia renală scad, reabsorbţia tubulară proximală a sodiului creşte la 80% până la 90% din încărcătura filtrată, făcând diureticele tiazidice mai puţin eficiente. Prin urmare, pentru majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi edem, un diuretic de ansă este agentul iniţial preferat. Diureticele de ansă inhibă simporterul de clorură de sodiu-potasiu în membrul gros ascendent al ansei lui Henle, ceea ce duce la o creştere marcată a excreţiei fracţionate de sodiu. În plus, diureticele de ansă inhibă concentraţia de dizolvat în interstiţiul medular, prin urmare

scăderea forţei motrice pentru reabsorbţia apei în canalul colector. Deoarece atât diureticele de ansă, cât şi tiazidele cauzează, de asemenea, excreţia de potasiu, poate fi necesară o terapie adjuvantă cu diuretice care reţin potasiul care acţionează în tubul distal şi canalul colector pentru a menţine normokaliemia. Pentru o discuţie detaliată despre farmacologia diureticelor, vezi capitolul 23 din HD7e.

Efecte adverse

În ciuda acceptării largă a diureticelor, acestea au o serie de efecte adverse pe termen lung, cum ar fi epuizarea electroliţilor, activarea neurohormonală, hipotensiunea şi insuficienţa renală. Terapia diuretică cronică poate duce la hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie şi hipomagnezemie, precum şi alcaloză metabolică. Hipokaliemia şi hipomagnezemia sunt deosebit de îngrijorătoare, deoarece pot precipita aritmii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Pe lângă epuizarea electroliţilor, diureticele pot provoca o creştere a nivelului de acid uric şi pot contribui la dezvoltarea gutei. Un efect advers al diureticelor care poate fi deosebit de important la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este activarea căilor neurohormonale.16,17 Mecanismele prin care diureticele stimulează eliberarea de renină şi norepinefrină nu au fost complet definite,18 dar există trei consecinţe fiziopatologice importante. În primul rând, secreţia de renină va duce la creşterea secreţiei de aldosteron, care va promova retenţia de sodiu. În al doilea rând, vasoconstricţia crescută secundară nivelurilor crescute de angiotensină II şi norepinefrină poate avea un efect de feedback pozitiv în care impedanţa crescută la golirea ventriculară are ca rezultat disfuncţie ventriculară progresivă. În al treilea rând, norepinefrina, angiotensina II şi aldosteronul exercită efecte toxice directe asupra miocardului, ducând la remodelare ventriculară şi proaritmie. În cele din urmă, activarea neurohormonală este un predictor puternic al creşterii mortalităţii.19,20 Prin urmare, este posibil, deşi nedovedit, ca stimularea neurohormonală asociată cu diuretice să fie asociată cu un efect advers asupra supravieţuirii pe termen lung.

Asocierea terapiei diuretice cu activarea neurohormonală are o influenţă importantă asupra utilizării optime a diureticelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. După cum sa discutat, este util să se întărească restricţia alimentară de sodiu la pacienţii care par să necesite doze mari de diuretice. În al doilea rând, este important de subliniat faptul că multe dintre efectele adverse ale stimulării neurohormonale de către diuretice pot fi blocate prin

administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA şi a [l-blocant. Cu terapia combinată se poate obţine efectul benefic al diureticelor, dar creşterea angiotensinei II şi aldosteronului va fi blocată şi efectele norepinefrinei vor fi inhibate. De asemenea, este important să înţelegem efectele proceselor secundare care pot face ca echilibrul general de sodiu să revină la neutru, în ciuda administrării continue de diuretice. Răspunsul la o reducere a volumului extracelular indusă de diuretice este o reducere suplimentară a excreţiei de sodiu şi clor prin stimularea reabsorbţiei tubulare proximale, creşterea activităţii nervului simpatic renal şi creşterea aldosteronului. hipertrofie, care măresc reabsorbţia tubulară distală.22

Efectele farmacocinetice şi farmacodinamice ale diureticelor pot fi anormale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.15 La pacienţii cu edem peretelui intestinal şi hipoperfuzie splanhnică, absorbţia medicamentelor administrate oral poate fi redusă, întârziind astfel timpul de apariţie şi concentraţia maximă a diureticului în urină. Cu excepţia cazului în care rata de filtrare glomerulară este mai mică de 30 ml/min, farmacocinetica formulărilor intravenoase este în mare măsură normală în insuficienţa cardiacă, ceea ce explică eficacitatea căii intravenoase la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată (vezi capitolul 17). Răspunsul farmacodinamic este redus în insuficienţa cardiacă, astfel încât rata de excreţie a sodiului este redusă la orice concentraţie dată de diuretic tubular renal.15 Astfel, doza „plafon", sau doza peste care excreţia suplimentară de sodiu este minimă, este de obicei dublă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă comparativ cu subiecţii normali. Din acest motiv, prescrierea unei doze mai mari de diuretic este de obicei mai eficientă decât creşterea frecvenţei de administrare.

Consideraţii practice

Studiile pe termen scurt au arătat că diureticele reduc semnele şi simptomele congestiei şi scad presiunile de umplere cardiacă în câteva ore până la zile de la iniţiere; studiile pe termen mediu demonstrează efectele benefice ale diureticelor asupra toleranţei la efort şi asupra calităţii vieţii. Efectele diureticelor asupra ratelor de morbiditate şi mortalitate în insuficienţa cardiacă nu au fost testate. Conform ghidurilor ACC/AHA, diureticele trebuie prescrise tuturor pacienţilor cu simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă care prezintă dovezi de retenţie de lichide şi ar trebui să fie combinate cu un inhibitor ECA şi [j-blocant pentru a menţine stabilitatea clinică.4 Primul pas este identificarea pacienţilor cu retenţie de lichide pe baza simptomelor (dificultăţi de respiraţie, ortopnee, semne paroxistice, jugulale nocturne), puls venos crescute edem periferic) şi alte caracteristici clinice, cum ar fi creşterea în greutate, vizite frecvente în ambulatoriu sau spitalizări recurente. Studiile noninvazive care pot fi utile în recunoaşterea hipervolemiei includ radiografia toracică, nivelurile de peptide natriuretice şi ecocardiografia, deşi sensibilitatea şi specificitatea acestor teste sunt limitate.23 Dispozitive mai noi, cum ar fi monitoare implantabile de impedanţă hemodinamică şi intratoracică24,25 şi înregistratoare neinvazive de răspuns Valsalva au fost dezvoltate, de asemenea, pentru utilizare în insuficienţa cardiacă26. Evaluarea directă a volumului sanguin folosind o tehnică de albumină radiomarcată este disponibilă în centrele specializate.27 Dacă evaluarea clinică

este echivocă, trebuie luată în considerare un cateterism al inimii drepte pentru măsurarea presiunilor de umplere intracardiacă.

Pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă, cel mai frecvent prescris diuretic de ansă este furosemidul, care este de obicei început la o doză mică (20 până la 40 mg o dată pe zi) şi crescut până când urina creşte şi apare pierderea în greutate. Doza sau frecvenţa diureticelor pot fi titrate în timpul monitorizării mai multor obiective. Deoarece unul dintre obiectivele principale ale terapiei este ameliorarea simptomelor, doza de diuretice poate fi redusă la niveluri de întreţinere odată ce există reduceri satisfăcătoare ale dispneei, ortopneei şi edemului. Atentia la normalizarea pulsului venos jugular si eliminarea hepatomegaliei congestive este cheia obtinerii euvolemiei, mai ales la pacientii cu insuficienta cardiaca avansata. Dezvoltarea hipotensiunii sau azotemiei simptomatice necesită adesea menţinerea terapiei cu diuretice, dar diureticele pot fi adesea reluate la o doză mai mică după ajustarea altor medicamente pentru insuficienţă cardiacă, cum ar fi inhibitorii ECA şi blocantele Ş. Odată ce retenţia de lichide s-a rezolvat, se recomandă o doză de întreţinere de diuretice pentru a preveni supraîncărcarea volumetrică recurentă.4 Pacienţii selectaţi cu insuficienţă cardiacă uşoară sau disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică pot să nu necesite diuretice de întreţinere dacă acestea au fost iniţial eficiente în reducerea aportului alimentar de sodiu28, deşi nu a fost testată o strategie de întrerupere a diureticelor.

Unii pacienţi au semne şi simptome refractare de insuficienţă cardiacă şi sunt etichetaţi „rezistenţi la diuretice". Aceşti pacienţi pot să nu respecte regimurile lor de medicamente sau să nu poată limita aportul de sodiu şi lichide; necesită întărirea educaţiei. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă biventriculară sau dreaptă, edemul semnificativ al peretelui intestinal poate limita absorbţia orală, astfel încât formulările intravenoase (de exemplu, furosemid sau clorotiazidă) sau diureticele de ansă cu biodisponibilitate orală crescută (de exemplu, torsemidul)29 pot fi eficiente în iniţierea unei diureze. La pacienţii cu debit cardiac scăzut, problema este livrarea inadecvată a sodiului în lumenul tubular cauzată de perfuzia renală redusă şi secreţia tubulară afectată de diuretice. Majoritatea pacienţilor vor răspunde la o doză dublată, mai degrabă decât la aceeaşi doză luată de două ori pe zi.

La alţi pacienţi, combinaţia unui diuretic de ansă cu un diuretic tiazidic sau metolazonă, care facilitează acţiunea diureticului de ansă, poate fi deosebit de eficientă.30 Mecanismele sinergismului diuretic nu sunt pe deplin definite, dar sunt probabil legate de faptul că diureticele inhibă transportul în diferite segmente ale nefronului. Adăugarea unui diuretic tiazidic poate inhiba adaptările tubulare distale „compensatorii" şi poate duce la o diureză susţinută care ar fi mult mai mare decât simpla creştere a dozei de diuretic de ansă. Adăugarea de metolazonă poate fi utilizată şi pentru episoade tranzitorii de acumulare de lichid. Această strategie menţine doza de diuretic de ansă constantă, minimizează erorile asociate cu modificările frecvente ale dozei şi reduce expunerea pe termen lung la diuretice cu doze mari. Este necesară o monitorizare atentă, deoarece această strategie cu pilulele „de rapel" poate duce rapid la supradiureză, hipokaliemie şi insuficienţă renală.

În timpul tratamentului pe termen lung, şi în special în timpul modificărilor regimurilor diuretice, este important să se monitorizeze nivelurile de potasiu, având în vedere efectele kaliuretice marcate ale medicamentelor diuretice. Funcţia renală, aşa cum este evaluată prin concentraţiile plasmatice ale azotului ureic şi creatininei, trebuie monitorizată deoarece acest parametru poate fi sensibil la modificări ale volumului sanguin şi/sau hormonilor vasoconstrictori. Depleţia excesivă a volumului trebuie evitată deoarece poate duce la hipotensiune arterială şi disfuncţie renală. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă coexistentă şi boală cronică de rinichi (aşa-numitul „sindrom cardiorenal"),31 potenţialii agenţi nefrotoxici trebuie utilizaţi cu extremă precauţie. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene şi inhibitorii ciclooxigenazei-2 trebuie evitate, deoarece aceşti agenţi pot inhiba efectele natriuretice ale diureticelor şi pot afecta funcţia renală, exacerbând astfel retenţia de lichide. Alţi agenţi, cum ar fi tiazolidinedione32 şi pregabalin33, care provoacă edem, sunt relativ contraindicaţi în insuficienţa cardiacă.

Pacienţii trebuie să se cântărească zilnic. Dacă nu deţin un cântar, ar trebui să le fie furnizat unul. Acest proces ajută la implicarea pacienţilor în îngrijirea lor medicală, îi avertizează asupra efectului indiscreţiilor dietetice şi facilitează „ajustarea fină" a medicamentelor. Pentru pacienţi selectaţi, cântarele electronice care transmit informaţii zilnice despre greutate, semne vitale şi simptome pot ajuta la menţinerea preciziei şi conformităţii. În cazul unei creşteri rapide în greutate de 2 până la 3 kilograme, o creştere temporară a dozei de diuretic sau adăugarea de metolazonă sau un diuretic tiazidic timp de 1 până la 3 zile, este adesea suficientă pentru a readuce pacientul la „greutate uscată". La pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, este important de reţinut că greutatea uscată poate scădea în timp odată cu pierderea masei musculare scheletice şi a ţesutului adipos din cauza caşexiei cardiace.34 Utilizarea diureticelor intravenoase şi a altor strategii de management al fluidelor la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă decompensată sunt discutate în capitolul 17.

INHIBITORI A SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINĂ

Mecanisme fiziopatologice

Cu aproape 30 de ani în urmă, un progres important în tratamentul insuficienţei cardiace a fost recunoaşterea faptului că funcţia pompei este dependentă în mod critic de rezistenţa la fluxul de ieşire faţă de care trebuie să se golească ventriculul.35 Studiile hemodinamice acute au stabilit că medicamentele vasodilatatoare care relaxează arteriolele periferice deplasează curba funcţiei ventriculare în sus şi spre stânga, rezultând fără o creştere mare a debitului cardiac. Mai mult, medicamentele care măresc capacitatea venoasă redistribuie volumul de sânge din rezervoarele centrale spre periferice şi, prin urmare, scad semnele şi simptomele presiunii crescute de umplere cardiacă. Spre deosebire de hidralazina, care acţionează predominant asupra arteriolelor ducând la o reducere a impedanţei sau nitraţilor care, la rândul lor, acţionează asupra complianţei arteriale şi a tonusului venos, inhibitorii ECA au un efect echilibrat asupra arteriolelor, arterelor şi venelor.

Viziunea tradiţională a inhibitorilor ECA a fost că mecanismul lor principal de acţiune în insuficienţa cardiacă a fost o reducere a vasoconstricţiei mediate de angiotensină II. S-a observat că reducerea angiotensinei II scade eliberarea de aldosteron din glanda suprarenală şi norepinefrină în fanta sinaptică.36 Studiile ulterioare au arătat că acţiunile inhibitorilor ECA sunt considerabil mai complexe decât un simplu efect asupra nivelurilor circulante ale angiotensinei II (Fig. 14-2). Deoarece kininaza este identică cu enzima de conversie, inhibitorii ECA reduc, de asemenea, metabolismul bradikininei. Bradikinina poate stimula eliberarea de oxid nitric şi a altor vasodilatatoare dependente de endoteliu, inclusiv prostaglandine. Mai important, prin inhibarea sistemelor tisulare renină-angiotensină din vasele de sânge, rinichi şi inimă, inhibitorii ECA joacă un rol critic în atenuarea remodelării vasculare şi miocardice, reducând inflamaţia şi riscul de tromboză şi întârzierea progresiei bolii renale. Toate aceste acţiuni au un impact important asupra medierii eficacităţii clinice a inhibitorilor ECA în insuficienţa cardiacă.

Există mai multe căi neenzimatice independente de ECA pentru conversia angiotensinei I în angiotensină II şi pot contribui la disponibilitatea persistentă atât a angiotensinei circulante, cât şi a angiotensinei tisulare, în ciuda tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi Fig. 14-2). Motivul pentru dezvoltarea blocanţilor receptorilor de angiotensină.37 Blocanţii receptorilor de angiotensină se leagă competitiv şi se disociază lent de receptorii angiotensinei II de tip 1.38 Nivelurile circulante de angiotensină II cresc în timpul terapiei datorită pierderii feedback-ului negativ. Există doi blocanţi ai receptorilor de angiotensină aprobaţi pentru tratamentul insuficienţei cardiace (Tabelul 14-5). Valsartanul este aprobat pentru tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II-IV NYHA şi este indicat pentru reducerea mortalităţii cardiovasculare la pacienţii stabili clinic, cu insuficienţă sau disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. Candesartanul este indicat pentru reducerea ratei mortalităţii cardiovasculare şi a numărului de spitalizări la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională II-IV NYHA şi fracţie de ejecţie redusă.

Eficacitatea clinică

Inhibitori ECA

Numeroase studii prospective, controlate cu placebo au arătat efectele benefice ale inhibitorilor ECA asupra toleranţei la efort, echilibrului de sare şi apă, semnelor şi simptomelor clinice, stimulării neurohormonale, calităţii vieţii şi supravieţuirii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (Tabelul 14-6). Concordanţa constatărilor din aceste studii multicentrice oferă o bază ştiinţifică puternică pentru utilizarea inhibitorilor ECA în gestionarea insuficienţei cardiace. Mai multe studii multicentrice merită comentarii.

Studiu cooperativ de supravieţuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS)

CONSENSUS a randomizat 253 de pacienţi spitalizaţi cu simptome de clasă funcţională IV de la New York Heart Association (NYHA) fie la enalapril, fie la placebo, în plus faţă de tratamentul cu digoxină, diuretice şi vasodilatatoare non-ACE.39 Pe baza unei analize intermediare, enalaprilul a fost asociat cu un beneficiu de supravieţuire foarte semnificativ

în comparaţie cu placebo (52% faţă de placebo, deşi nu a existat nicio diferenţă de deces sau de insuficienţă cardiacă în combinaţie cu 36%). Studiul CONSENSUS a fost încheiat prematur, deoarece a fost considerat neetic să se continue un studiu în care jumătate dintre participanţi au fost randomizaţi la placebo.

Studiu privind insuficienţa cardiacă vasodilatatoare (V-HeFT) II

V-HeFT I a fost primul studiu controlat cu placebo care a demonstrat că vasodilatatoarele ar putea prelungi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.40 V-HeFT II a fost conceput pentru a compara tratamentul cu hidralazină-izosorbid dinitrat, care a fost combinaţia superioară de medicamente în V-HeFT I, cu enalapril, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată datorată ischemică41 grupul enopatic ischemic. Rata mortalităţii la 2 ani în comparaţie cu acei pacienţi randomizaţi la hidralazină-izosorbid dinitrat (18% faţă de 25%; reducerea mortalităţii, 28%; P = 0,016). Interesant, timpul de efort şi funcţia ventriculară stângă s-au îmbunătăţit într-o măsură mai mare la pacienţii randomizaţi la hidralazină-izosorbid dinitrat.

Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD)

SOVLD a fost un studiu prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo la pacienţi cu o fracţiune de ejecţie de 35% sau mai puţin.42 Studiul de tratament SOLVD a randomizat 2569 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională II sau III NYHA, trataţi cu digitalice şi diuretice, la enalapril sau placebo. După o urmărire medie de 41 de luni, au existat semnificativ mai multe decese în grupul placebo comparativ cu grupul cu enalapril (510 faţă de 452; reducerea mortalităţii, 16%; P = 0,0036). În plus, enalaprilul a fost asociat cu o reducere cu 30% a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă.

Studiul de prevenire SOLVD43 a fost desfăşurat concomitent cu Trialul de tratament şi a folosit acelaşi design experimental, cu excepţia restricţiei la pacienţii cu simptome minime de insuficienţă cardiacă sau fără simptome de insuficienţă cardiacă care nu urmau niciun tratament pentru insuficienţă cardiacă evidentă. După o urmărire medie de 37 de luni, au existat 334 de decese în grupul placebo, comparativ cu 313 în grupul cu enalapril. Această reducere a mortalităţii cu 8% sa apropiat, dar nu a atins, semnificaţia statistică (P = 0,30). Mai impresionante au fost reducerile extrem de semnificative ale primei spitalizări pentru insuficienţă cardiacă (36%) şi ale debutului insuficienţei cardiace care necesită terapie farmacologică (37%).

Evaluarea tratamentului cu lisinopril şi supravieţuire (ATLAS)

În ciuda studiilor controlate care demonstrează beneficiile terapiei cu doze mari de inhibitori ai ECA (de exemplu, captopril 50 până la 100 mg de trei ori pe zi, enalapril 10 până la 20 mg de două ori pe zi), în practica clinică sunt utilizate doze mult mai mici din cauza preocupărilor privind toleranţa pacientului. Studiul ATLAS44 a randomizat 3164 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II-IV NYHA şi o fracţie de ejecţie de 30% sau mai puţin la lisinopril în doză mică (2,5 până la 5 mg pe zi) sau cu doză mare (32,5 până la 35 mg pe zi). După o urmărire mediană de 46 de luni, doza mare de lisinopril a fost

modest superioară în scăderea riscului combinat de deces sau spitalizare (reducere de 12%, P = 0,0002), dar nu a avut un efect semnificativ asupra mortalităţii de toate cauzele. Ameţelile şi insuficienţa renală au fost mai frecvente în grupul cu doze mari, dar rata de

Tabelul 14-5 Terapia cu inhibitori ECA, blocant al receptorilor de angiotensină şi blocant Ş în insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie scăzută

licitare, de două ori pe zi; qd, în fiecare zi; tid, de trei ori pe zi.

Adaptat de la Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 actualizare ghid pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace americane şi colaborarea cu Colegiul American de Insuficienţă Chreşti): Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Lung: Aprobat de Societatea Ritmului Inimii. Tiraj 2005;112:e154-e235.

Tabelul 14-6 Studii controlate randomizate cu inhibitori ai ECA şi blocante ale receptorilor de angiotensină

Urmărire Primară

Trial N Agent Criterii de intrare Perioada Finalitate Constatări

Tabel 14-6 Studii controlate randomizate cu inhibitori ai ECA şi blocante ale receptorilor de angiotensină—continuare

Urmărire Primară

Trial N Agent Criterii de intrare Perioada Finalitate Constatări

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; AIRE, Infarct Acut Ramipril Eficacitate; ATLAS, Evaluarea tratamentului cu lisinopril şi supravieţuirea; CHARM, Candesartan in insuficienta cardiaca: evaluarea reducerii mortalitatii si morbiditatii; CONSENSUS, Studiu de supravieţuire ENalapril nord-scandinav cooperativ; CTR, raport cardiotoracic; CV, cardiovasculare; GISSI-3, Grupo Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico; IC, insuficienta cardiaca; ISIS-4, al patrulea studiu internaţional al supravieţuirii infarctului; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; LVID, diametrul intern ventricular stâng la diastolă; IM, infarct miocardic; NYHA, New York Heart Association clasa funcţională; SAVE, supravieţuire şi mărire ventriculară; SMILE, Supravieţuirea infarctului miocardic Evaluare pe termen lung; SOLVD, Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi; TRACE, Trandolapril Cardiac Evaluation; Val-HeFT; Valsartan în studiu privind insuficienţa

cardiacă; VALIANT, Valsartan în infarctul miocardic acut; V-HeFT, Vasodilatator Heart Failure Trial; T, reducere; Î, spor.

retragerea medicamentului din cauza efectelor adverse (18%) a fost similară în cele două grupuri.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

În studiile clinice timpurii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică cauzată de disfuncţie sistolică ventriculară stângă, blocarea receptorului de angiotensină a produs efecte hemodinamice benefice şi a fost, în general, bine tolerată.45 Studiul Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) I a repartizat aleatoriu 722 de pacienţi cu vârsta de 65 de ani sau mai mult şi cu insuficienţă cardiacă de clasa II până la 4% de insuficienţă cardiacă ejectivă sau 4% IV. mai puţin pentru a primi losartan sau captopril timp de 48 de săptămâni.46 Deşi nu a existat nicio diferenţă între medicamente în ceea ce priveşte obiectivul principal de siguranţă (adică, efectul tratamentului asupra funcţiei renale), losartanul a scăzut în mod neaşteptat mortalitatea cu 46%. Cu un design similar cu ELITE I, dar capabil să detecteze o diferenţă în mortalitatea de toate cauzele, ELITE II a randomizat 3152 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată la losartan (doză ţintă 50 mg o dată pe zi) sau captopril (doză ţintă 50 mg de trei ori pe zi) şi a demonstrat o reducere nesemnificativă de 13% a mortalităţii. favoarea terapiei cu inhibitori ai ECA pentru obiectivul secundar al morţii subite cardiace şi obiectivul combinat al decesului şi al spitalizării. Mai puţini pacienţi randomizaţi la losartan au întrerupt tratamentul din cauza reacţiilor adverse (9% faţă de 15%, P < 0,001). Inferioritatea losartanului în ELITE II a fost probabil atribuită subdozării. Deşi losartanul nu este aprobat pentru tratamentul insuficienţei cardiace, doza zilnică recomandată în acest caz este de 100 mg.

Există un motiv teoretic pentru a sugera că terapia combinată cu un blocant al receptorilor de angiotensină şi un inhibitor al ECA ar fi mai eficientă clinic decât terapia cu oricare dintre ele singure, iar această teză a fost testată în mai multe studii clinice. Într-un studiu mic, 33 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasă funcţională NYHA III până la IV la doze maxim tolerate de inhibitori ai ECA au fost randomizaţi pentru a primi terapie adjuvantă cu placebo sau losartan timp de 6 luni.48 Adăugarea de losartan a fost asociată cu o clasă NYHA mai scăzută şi un consum maxim mai mare de oxigen la efort. Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT) a randomizat 5010 pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II-IV NYHA pentru a primi valsartan (doză ţintă de 160 mg de două ori pe zi) sau placebo în plus faţă de terapia obişnuită care a inclus inhibitori ai ECA în 93% şi P-blocante la 36%. (P = 0,009), inclusiv o reducere cu 28% a spitalizării pentru insuficienţă cardiacă, dar a exercitat un efect neutru asupra mortalităţii de toate cauzele. În ciuda analizei post-hoc care a ridicat îngrijorări cu privire la rezultatele adverse la pacienţii cărora li s-a administrat un inhibitor

ECA, un blocant al receptorilor de angiotensină şi un blocant P (aşa-numita „terapie triplă”), studiul Candesartan în insuficienţa cardiacă: Evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM)-Added a raportat rezultate similare de eficacitate, precum şi la pacienţii CHARM2 cu siguranţă. Insuficienţa cardiacă uşoară până la moderată şi fracţia de ejecţie redusă care erau trataţi cu inhibitori ECA au fost randomizaţi pentru a primi candesartan (doză ţintă de 32 mg o dată pe zi) sau placebo. Pe parcursul unei perioade de urmărire mediană de 41 de luni, candesartanul a redus obiectivul final combinat al decesului cardiovascular sau al spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă cu 15% (P = 0,01). Este important că candesartanul a redus acest risc la pacienţii trataţi cu blocante j în plus faţă de un inhibitor al ECA şi a fost la fel de eficient în rândul pacienţilor care au luat o doză recomandată de inhibitor al ECA ca şi la cei care au luat doze mai mici. Riscurile de înrăutăţire a funcţiei renale şi hiperkaliemie au fost totuşi mai mari, cu terapia „adăugată”.

Pentru pacienţii care sunt intoleranţi la inhibarea ECA, blocarea receptorilor de angiotensină sa dovedit eficientă ca terapie alternativă. În studiul CHARM-Alternative, 2028 de pacienţi cu disfuncţie ventriculară stângă simptomatică care nu au primit inhibitori ECA din cauza tusei (72%), hipotensiunii arteriale (13%) sau disfuncţiei renale (12%) au fost randomizaţi pentru a primi candesartan (doză ţintă de 32 mg o dată pe zi) sau placebo.51 deces cardiovascular sau spitalizare insuficienţă cardiacă cu 23% (P = 0,004). În plus, a existat o tendinţă de scădere a mortalităţii de toate cauzele cu candesartan (raţia de risc, 0,87; IC 95%, 0,74 la 1,03; P = 0,11). Un subgrup de 366 de pacienţi din studiul Val-HeFT care nu luau inhibitori ai ECA la momentul iniţial a prezentat, de asemenea, o reducere semnificativă a ratelor de morbiditate şi mortalitate cu blocarea receptorilor de angiotensină.49

În plus faţă de vizarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, mai multe studii mari au studiat efectele inhibitorilor ECA şi blocanţilor receptorilor de angiotensină asupra mortalităţii la pacienţii după infarct miocardic acut (vezi Tabelul 14-6).52 Aceste studii s-au concentrat pe o populaţie de pacienţi care nu este comparabilă cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţie de ejecţie redusă care au fost înrolaţi în trialurile CONS, VENS şi SOLHERM. În plus, terapia cu medicamente de fond şi dozarea medicamentului de studiu au diferit semnificativ de studiile cu insuficienţă cardiacă cronică. Cu toate acestea, rezultatele studiilor post-infarct au câteva implicaţii importante atunci când se ia în considerare tratamentul pacienţilor cu disfuncţie sistolica ventriculară stângă şi/sau insuficienţă cardiacă.

În primul rând, majoritatea acestor studii au arătat că tratamentul cu un inhibitor ECA iniţiat devreme după infarctul miocardic a avut un beneficiu mic, dar semnificativ în reducerea mortalităţii pe termen scurt. Această constatare este semnificativă deoarece majoritatea pacienţilor înscrişi în studiile post-infarct nu au avut insuficienţă cardiacă. Mai mult, studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) a demonstrat o reducere a mortalităţii de la inhibitorul ECA, ramipril, la pacienţii cu ateroscleroză în absenţa insuficienţei cardiace53, iar studiul european privind Reducerea evenimentelor cardiace cu

Perindopril în boala coronariană stabilă (EUROPA) a confirmat efectul vasculoprotector al pacienţilor cu risc şi mai mic al pacienţilor vasculoprotector54.

O a doua problemă şi mai convingătoare este că intervenţia timpurie cu un inhibitor ECA poate preveni, sau cel puţin întârzia, apariţia insuficienţei cardiace. În studiul SAVE218, captopril a fost asociat cu o reducere cu 37% a dezvoltării insuficienţei cardiace şi o reducere cu 22% a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă. În CONSENSUS II, enalaprilul a redus nevoia de schimbare a terapiei pentru insuficienţa cardiacă cu 10%55, iar în studiul de evaluare pe termen lung a supravieţuirii infarctului miocardic (SMILE), utilizarea precoce a zofenoprilului a redus probabilitatea de a dezvolta insuficienţă cardiacă severă în decurs de 6 săptămâni de la infarct56. au fost constatate spitalizări pentru insuficienţă cardiacă şi o reducere cu 29% a dezvoltării insuficienţei cardiace. În studiul HOPE, ramiprilul a redus riscul de a dezvolta insuficienţă cardiacă cu 23%; iar în EUROPA, perindoprilul a redus cu 39% spitalizările cu insuficienţă cardiacă. Aceste date cumulate sugerează că inhibitorii ECA au un beneficiu clinic semnificativ, chiar şi la pacienţii cu risc relativ scăzut.

În al treilea rând, rezultatele studiului Valsartan în infarctul miocardic acut (VALIANT)57 sugerează că, deşi inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor de angiotensină sunt la fel de eficienţi în reducerea ratelor morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu infarct miocardic acut şi insuficienţă cardiacă, disfuncţia sistolica ventriculară stângă sau ambele, inhibiţia combinată a receptorilor de angiotensină şi a blocului de angiotensină nu oferă niciun avantaj sau combinat blocarea terapiei cu angiotensină faţă de angiotensină. creşte rata evenimentelor adverse.57 Aceste constatări par să fie în contradicţie cu rezultatele studiilor Val-HeFT şi CHARM care demonstrează o reducere suplimentară a riscului cardiovascular prin adăugarea blocării receptorilor de angiotensină la inhibarea ACE de fond. Cu toate acestea, diferenţele în populaţia de pacienţi, regimurile de medicamente şi tiparele de risc cardiovascular între pacienţii cu insuficienţă cardiacă stabilă şi cei cu infarct miocardic acut explică probabil aceste rezultate divergente.57

Consideraţii practice

Inhibitori ECA

În ciuda bazei de date copleşitoare din studiile clinice şi a adoptării ghidurilor de consens, aplicarea (inclusiv utilizarea şi dozarea) inhibitorilor ECA la populaţia largă de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică rămâne suboptimă. Mai mulţi factori sunt responsabili pentru acest lucru. În primul rând, utilizarea inhibitorilor ECA pare să varieze între diferite specialităţi, aşa cum demonstrează faptul că cardiologii sunt mai predispuşi să prescrie inhibitori ECA decât medicii primari.58 În al doilea rând, este o percepţie comună că inhibitorii ECA sunt asociaţi cu o frecvenţă mare de efecte adverse atunci când sunt utilizaţi la doze mai mari şi/sau la vârstnici. Cu toate acestea, experienţa timpurie de la CONSENSUS şi SOLVD într-o populaţie mare de pacienţi ambulatori a sugerat că incidenţa acestor complicaţii este acceptabil de scăzută, având în vedere beneficiul potenţial, iar ATLAS nu a demonstrat un risc crescut de retragere a medicamentului în cazul terapiei cu doze mari.44

Managementul şi evitarea complicaţiilor legate de inhibitorii ECA pot fi facilitate de cunoaşterea anumitor factori de precauţie şi de instituirea unor măsuri de precauţie. Alţi factori legaţi de pacient, asociaţi cu utilizarea insuficientă de către medic a inhibitorilor ECA includ vârsta înaintată, disfuncţia renală şi funcţia sistolica păstrată.59

Cel mai important efect advers de monitorizat în timpul iniţierii inhibitorilor ECA este hipotensiunea arterială (Tabelul 14-7), deşi scăderea tensiunii arteriale este de obicei minoră, iar pacientul este asimptomatic. Pacienţii care prezintă cel mai mare risc de hipotensiune arterială simptomatică sunt cei cu depleţie de volum, care primesc doze mari de diuretice sau terapie concomitentă cu vasodilatatoare sau care au mai mult de 75 de ani. Pacienţi cu activare crescută a renină-angiotensină-aldosteron

sistem, care se manifestă prin niveluri crescute de activitate a reninei plasmatice, sunt cei care au vasoconstricţie mediată de angiotensină şi care sunt, de asemenea, expuşi riscului de hipotensiune arterială.60 Deoarece măsurătorile activităţii reninei plasmatice nu sunt uşor disponibile, clinicienii pot profita de corelaţia inversă relativ strânsă dintre activitatea reninei plasmatice şi sodiul seric61. de terapie. Strategiile utile la aceşti pacienţi includ întreruperea temporară a diureticelor, liberalizarea aportului de sare şi utilizarea unei doze de testare a unui inhibitor al ECA cu acţiune scurtă (de exemplu, captopril 6,25 mg), urmată de titrare treptată în creştere pe parcursul mai multor săptămâni. Dacă hipotensiunea arterială simptomatică apare la prima doză, este posibil să nu reapară la administrarea ulterioară.

Deşi insuficienţa renală uşoară poate preocupa clinicienii, există mai multe concepţii greşite cu privire la efectele inhibitorilor ECA asupra funcţiei renale. Mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă au de fapt o îmbunătăţire a funcţiei renale odată cu iniţierea inhibitorilor ECA, probabil mediată de o creştere a debitului cardiac şi a perfuziei renale. În plus, incidenţa şi amploarea insuficienţei renale în studiile controlate sunt scăzute şi doar un mic procent de pacienţi (mai puţin de 0,5%) sunt retraşi din terapie. Mecanismele care contribuie la insuficienţa renală sunt complexe şi sunt accentuate de terapia medicamentoasă concomitentă şi de anomalii hemodinamice. Pacienţii cu risc de insuficienţă renală au multe dintre aceleaşi caracteristici ca şi cei cu risc de hipotensiune arterială. În general, pacienţii trebuie reevaluaţi la aproximativ 1 săptămână după iniţierea unui inhibitor ECA pentru a monitoriza funcţia renală şi tensiunea arterială. Dacă există o creştere a creatininei serice de 0,5 mg/dL sau mai mult, starea volumului şi doza de diuretic trebuie reevaluate. În majoritatea cazurilor, funcţia renală va reveni la valoarea iniţială odată ce starea volumului revine la normal sau dacă doza de diuretic este scăzută. De asemenea, este recomandabil să se verifice dacă există medicamente concomitente (de exemplu, antiinflamatoare nesteroidiene) sau afecţiuni medicale (de exemplu, stenoza arterei renale) care pot agrava insuficienţa renală. În ciuda acestor preocupări, inhibitorii ECA pot încetini progresia bolii renale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu nefropatie hipertensivă şi/sau diabetică.62

Hiperkaliemia poate apărea la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai ECA din cauza reducerii secreţiei de aldosteron mediată de angiotensină II. Nivelurile crescute de potasiu sunt mai frecvente la pacienţii cu diabet zaharat sau cu boală cronică de rinichi, mai

ales dacă primesc suplimente de potasiu sau diuretice care reţin potasiu. Prin urmare, doza de clorură de potasiu şi concentraţiile de potasiu trebuie monitorizate la aproximativ 1 săptămână după iniţierea inhibitorilor ECA, iar diureticele care reţin potasiu trebuie utilizate cu prudenţă.

Celelalte efecte secundare ale inhibitorilor ECA, cum ar fi disgeuzia, erupţia cutanată şi tusea, sunt de obicei autolimitate sau reversibile odată cu întreruperea medicamentului. Medicii trebuie să fie deosebit de precauţi cu privire la oprirea inhibitorilor ECA din cauza tusei, care a fost raportată la 5% până la 15% dintre pacienţi în studiile clinice. Tusea asociată inhibitorilor ECA este de obicei neproductivă, apare în primele luni de terapie şi dispare în 7 până la 10 zile de la întreruperea medicamentului. Cu toate acestea, tusea este o manifestare comună a insuficienţei cardiace şi poate răspunde la o doză crescută de diuretice, inhibitori ECA sau ambele. Dacă tusea este intolerabilă, se poate încerca o doză mai mică sau întreruperea temporară. În trecut, mulţi pacienţi tolerau o tuse uşoară în schimbul îmbunătăţirilor importante ale supravieţuirii şi calităţii vieţii; totuşi, majoritatea pacienţilor pot fi trecuţi cu uşurinţă la un blocant al receptorilor de angiotensină cu beneficii clinice aşteptate.51

Angioedemul este o complicaţie rară, dar care poate pune viaţa în pericol, a terapiei cu inhibitori ai ECA, care poate apărea la săptămâni sau luni după iniţierea medicamentului. Se crede că mecanismul cauzal este o acumulare de bradikinină sau unul dintre metaboliţii săi. Un inhibitor ECA nu trebuie prescris niciunui pacient cu antecedente de angioedem. În plus, dacă un pacient dezvoltă angioedem în timp ce ia un inhibitor ECA, medicamentul trebuie oprit imediat.

Dozele de inhibitori ai ECA trebuie crescute în decurs de câteva săptămâni până la atingerea dozelor ţintă (de exemplu, dozele despre care s-a demonstrat că reduc ratele de morbiditate şi mortalitate în studiile clinice) (vezi Tabelul 14-5). Problema dozei optime a fost controversată deoarece este o impresie comună că mulţi pacienţi sunt trataţi cu doze substanţial mai mici.63 Deşi rezultatele studiului ATLAS44 pledează în favoarea încercării de a obţine o terapie cu inhibitori ai ECA în doze mari pentru a reduce riscul de spitalizare, dozele mai mici au arătat efecte similare asupra simptomelor şi mortalităţii. Pentru pacienţii care nu pot tolera doze mari de inhibitori ai ECA, dozele mici sau intermediare trebuie continuate în timp ce sunt iniţiate [l-blocante. Odată ce a fost atinsă o doză maxim tolerată de inhibitor al ECA, pacienţii pot fi, în general, menţinuţi pe această doză pe termen lung, în ciuda modificărilor altor medicamente pentru insuficienţa cardiacă. Cu toate acestea, 20% până la 25% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată vor dezvolta o limitare circulatorie sau renală la terapia cu inhibitori ai ECA.64 Aceşti pacienţi tind să fie mai în vârstă, cu o durată mai lungă a insuficienţei cardiace, tensiune arterială scăzută şi disfuncţie renală iniţială. Intoleranţa la inhibitori ECA este un marker al prognosticului prost.

O altă problemă controversată este dacă efectele benefice ale inhibitorilor ECA sunt specifice clasei sau medicamentului. În prezent, captopril, enalapril, lisinopril, quinapril şi fosinopril sunt indicate pentru tratamentul insuficienţei cardiace simptomatice. Captopril,

ramipril şi trandolapril sunt indicate pentru pacienţii cu infarct miocardic, iar enalaprilul este singurul inhibitor al ECA indicat pentru prevenirea insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici. Nu există date suficiente pentru a demonstra că beneficiile demonstrate în studiile clinice sunt aplicabile tuturor inhibitorilor ECA sau numai medicamentului specific studiat, dar metaanalizele sugerează un beneficiu de supravieţuire echivalent pentru mai mulţi inhibitori ECA diferiţi,65 cu efecte consistente la o gamă largă de pacienţi66. În plus, costul a devenit o problemă dominantă pentru mulţi pacienţi şi furnizori.

Există unele dovezi că aspirina poate atenua beneficiile clinice ale inhibitorilor ECA prin inhibarea sintezei de prostaglandine mediată de bradikinină. În studii pilot mici, aspirina a inhibat îmbunătăţirea duratei efortului şi a consumului maxim de oxigen şi a atenuat efectele hemodinamice ale inhibitorilor ECA la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. observat la pacienţii cărora li se administrează terapie antiplachetă la momentul iniţial.70 În mod remarcabil, atenuarea beneficiului inhibitorului ECA pare mai puţin evidentă în cazul clopidogrelului. Ghidurile actuale recomandă utilizarea aspirinei pentru prevenirea primară şi secundară a infarctului miocardic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică, dar nu există un rol dovedit pentru aspirina la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică.68

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Pe baza datelor din studiile clinice şi a ghidurilor ACC/AHA4, există mai multe indicaţii pentru blocanţii receptorilor de angiotensină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă. În primul rând, aceşti agenţi pot fi utilizaţi ca terapie alternativă la pacienţii care sunt intoleranţi la inhibitorii ECA, evidenţiată în primul rând de tuse persistentă. Deşi iniţial s-a considerat că blocanţii receptorilor de angiotensină sunt o alternativă sigură la pacienţii cu angioedem indus de inhibitori ai ECA, rapoartele de caz sugerează că evenimentele care pun viaţa în pericol pot recidiva odată cu utilizarea acestor agenţi. agenţii sunt la fel de probabil să producă hipotensiune arterială şi agravarea funcţiei renale ca şi inhibitorii ECA (vezi Tabelul 14-7). Pe baza datelor de la Val-HeFT şi CHARM-Added, adăugarea unui blocant al receptorilor de angiotensină ar trebui luată în considerare pentru a reduce spitalizările cu insuficienţă cardiacă la pacienţii care rămân simptomatici în ciuda terapiei cu inhibitori ai ECA şi P-blocante. Siguranţa adăugării unui blocant al receptorilor de angiotensină la pacienţii care sunt deja trataţi atât cu un inhibitor ECA, cât şi cu un antagonist al aldosteronului este necunoscută.

Ca şi inhibitorii ECA, blocanţii receptorilor de angiotensină trebuie iniţiaţi la doze mici (vezi Tabelul 14-5) şi treptaţi în sus până la atingerea dozelor ţintă (de exemplu, candesartan 32 mg o dată pe zi, losartan 50 până la 100 mg o dată pe zi, valsartan 160 mg de două ori pe zi). Nu au existat studii ample care să compare eficacitatea şi siguranţa blocării receptorilor de angiotensină în doze mari cu cele mici. Riscurile de hipotensiune arterială, insuficienţă renală şi hiperkaliemie sunt similare cu cele observate cu monoterapia cu inhibitori ai ECA şi trebuie urmate liniile directoare privind urmărirea clinică şi de laborator discutate mai devreme. O mai mare precauţie este necesară atunci când blocanţii receptorilor de angiotensină sunt adăugaţi la inhibitorii ECA, aşa cum arată ratele mai mari de evenimente

adverse care au necesitat întreruperea medicamentului în grupul de terapie combinată din studiul VALIANT.57

p-BLOCANTE

Raţiune fiziopatologică

P-blocantele au fost în mod tradiţional contraindicate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza îngrijorării că acţiunile lor inotrope negative ar putea duce la o deteriorare importantă clinic. Este acum bine stabilit că hiperactivitatea cronică a sistemului nervos simpatic joacă un rol important în patofiziologia insuficienţei cardiace (discutată în detaliu în capitolul 21 din HD7e).73 Efectele adverse ale catecolaminelor circulante şi ale impulsului adrenergic cardiac crescut includ (1) hipertrofia miocardică, fibroza şi funcţia de apoptoză ventriculară afectată şi remodelată; (2) Reglarea descendentă a receptorului P, o secvenţă complexă de evenimente biochimice şi moleculare care are ca rezultat un număr scăzut de receptori P de suprafaţă şi decuplarea complexului receptorului P; (3) aritmii atriale şi ventriculare; (4) ischemie miocardică; (5) excreţia renală de sodiu afectată; şi (6) vasoconstricţie periferică. Indiferent de mecanism, este clar că P-blocantele provoacă încetinirea sau regresia remodelării ventriculare şi, prin aceasta, reduc rata morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.

Farmacologie

Trei clase de P-blocante sunt disponibile pentru uz clinic (vezi Capitolele 2 şi 5 şi Tabelul 23-11 din HD7e). Agenţii de prima generaţie, cum ar fi propranololul şi timololul, sunt P-blocante neselective cu o afinitate egală pentru receptorii P1 şi P2. P-blocantele de a doua generaţie, cum ar fi metoprololul şi bisoprololul, inhibă selectiv receptorii p1. Agenţii de a treia generaţie, cum ar fi carvedilolul şi bucindololul, au fost dezvoltaţi pentru a include şi alte proprietăţi farmacologice în plus faţă de blocarea P, în special vasodilataţia. Carvedilolul este un blocant p1/p2 neselectiv cu proprietăţi puternice de blocare a a1. Studiile in vitro sugerează, de asemenea, că carvedilolul exercită efecte antioxidante, deşi relevanţa clinică a acestor constatări rămâne necunoscută. Bucindololul este, de asemenea, un P-blocant neselectiv cu proprietăţi vasodilatatoare slabe, mediat probabil prin blocarea receptorilor a1.73 Nebivololul este un p1-blocant cu proprietăţi vasodilatatoare legate de creşterea biodisponibilităţii oxidului nitric.75

Eficacitatea clinică

În 1975, cercetătorii de la Universitatea Goteberg din Suedia au raportat pentru prima dată efectele benefice ale P-blocantelor, atunci când sunt adăugate la digoxină şi diuretice, la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. şi densitatea receptorilor Ş.77 Studiile ulterioare au demonstrat, de asemenea, beneficiile blocadei Ş asupra toleranţei la efort şi simptomelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată78. reduce spitalizările şi prelungeşte supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, subgrupele şi meta-analizele arată că blocantele Ş sunt la fel de eficiente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă ischemică şi nonischemică şi la o gamă largă de pacienţi,

inclusiv femei, diabetici, negri şi vârstnici.66,79,80 Mai multe studii multicentrice merită comentarii.

Studiul privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS) I şi II

CIBIS I a randomizat 641 de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică sau neischemică şi insuficienţă cardiacă moderată până la severă fie la bisoprolol (până la 5 mg pe zi) fie la placebo.81 După o urmărire medie de 23 de luni, rata mortalităţii totale a fost uşor, dar nu semnificativ redusă în grupul cu bisoprolol (10,2%, versus P = 20,2%). Analiza subgrupului a demonstrat că beneficiul mortalităţii a fost limitat la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică. CIBIS II a randomizat 2647 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională III-IV NYHA şi o fracţie de ejecţie de 35% sau mai puţin la bisoprolol (până la 10 mg pe zi) sau placebo pentru o medie de 1,3 ani.82 Studiul a fost oprit cu 18 luni mai devreme deoarece bisoprololul a fost asociat cu o reducere a mortalităţii cu 34% a consumului total. Bisoprololul a redus, de asemenea, moartea subită cu 44% şi spitalizările cu 20%. Spre deosebire de CIBIS I, efectele tratamentului în CIBIS II au fost independente de cauza insuficienţei cardiace. În mod remarcabil, peste 90% dintre pacienţii înscrişi în CIBIS II erau în clasa NYHA III, iar mortalitatea anuală placebo a fost de numai 13%, ceea ce a determinat investigatorii să avertizeze împotriva extrapolării rezultatelor la brevetele cu insuficienţă cardiacă severă.

Studii de insuficienţă cardiacă cu carvedilol din SUA

Programul american Carvedilol Heart Failure Trials a înrolat 1094 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de clasă II-IV funcţională NYHA şi o fracţie de ejecţie de 35% sau mai puţin, cu inhibitori ECA şi diuretice, într-unul din cele patru studii bazate pe distanţa parcursă în 6 minute. Studiul de evaluare prospectivă randomizată a carvedilolului asupra simptomelor şi exerciţiului (PRECISE) a randomizat 278 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă la carvedilol sau placebo timp de 6 până la 8 luni.83 Carvedilolul nu a avut niciun efect asupra obiectivului primar al toleranţei la efort, dar a redus obiectivul combinat de deces sau spitalizare cardiovasculară cu 37%. Studiul Multicentric Oral Carvedilol in Heart Failure Assessment (MOCHA) a randomizat 345 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă la una dintre cele trei doze de carvedilol (12,5, 25 sau 50 mg pe zi) sau placebo. 73%. Studiul cu insuficienţă cardiacă uşoară cu carvedilol a randomizat 366 de pacienţi la carvedilol (50 până la 100 mg pe zi) sau placebo timp de până la 12 luni.85 Carvedilolul a redus riscul de progresie clinică - definit ca deces, spitalizare pentru insuficienţă cardiacă sau o creştere a medicamentelor - cu 48% şi mortalitatea de toate cauzele cu 77%. În studiul privind insuficienţa cardiacă severă, carvedilolul nu a avut niciun efect asupra obiectivului principal (calitatea vieţii), dar a îmbunătăţit evaluarea globală de către medici şi pacienţi şi a crescut fracţia de ejecţie.86

Programul american Carvedilol Heart Failure Trials a fost oprit prematur de Data and Safety Monitoring Board după o urmărire mediană de numai 6,5 luni din cauza unui beneficiu semnificativ al carvedilolului în comparaţie cu placebo (reducerea riscului, 65%; P <0,0001). a programului SUA a condus Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din

SUA să aprobe carvedilolul în 1997 pentru tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată.

Studiu de intervenţie randomizat cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF)

MERIT-HF a înrolat 3991 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă predominant uşoară până la moderată şi o fracţiune de ejecţie de 40% sau mai puţin într-un studiu randomizat controlat placebo cu metoprolol cu eliberare susţinută (până la 200 mg pe zi).88 După o urmărire medie de 1 an, un comitet independent de siguranţă a recomandat întreruperea timpurie a riscului de deces34. grupa metoprolol CR/XL. În plus, metoprololul CR/XL a redus decesele subite (cu 41%), decesele datorate agravării insuficienţei cardiace (cu 49%) şi spitalizările totale şi a îmbunătăţit clasa funcţională NYHA şi calitatea vieţii.89 O analiză post-hoc a MERIT-HF şi date cumulate din alte studii randomizate controlate au arătat că aceste beneficii se extind la femeile cu insuficienţă cardiacă severă, inclusiv stabilă clinic90.

Evaluare p-Blocker şi studiu de supravieţuire (BEST)

BEST a randomizat 2708 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă la placebo sau bucindolol şi a demonstrat o reducere nesemnificativă cu 10% a mortalităţii totale (P = 0,10).91 Analizele preliminare ale subgrupurilor au sugerat că pacienţii cu simptome de clasa funcţională IV NYHA şi pacienţii de culoare au avut tendinţa de a avea rezultate mai proaste la terapia bucindolol. Beneficiul mai scăzut al mortalităţii observat în BEST, în comparaţie cu MERIT-HF sau CIBIS II, poate fi legat de populaţia studiată, de profilul farmacologic unic al bucindololului sau de ambele.

Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial (COPERNICUS)

COPERNICUS a fost conceput pentru a testa eficacitatea p-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă.92 COPERNICUS a randomizat 2289 de pacienţi cu simptome de insuficienţă cardiacă în repaus sau la efort minim, care erau euvolemici clinic şi care aveau o fracţie de ejecţie mai mică de 25%, la carvedilol sau placebo. Pacienţii ar putea fi înscrişi în timpul unei spitalizări cu insuficienţă cardiacă, dar au fost excluşi de la participare dacă au necesitat terapie intensivă sau au primit terapie vasoactivă intravenoasă. Studiul a fost oprit devreme (urmărire medie, 10 luni) de către Consiliul de monitorizare a datelor şi siguranţei, pe baza constatării unei scăderi cu 35% a riscului de deces cu carvedilol. În plus, carvedilolul a scăzut riscul combinat de deces sau de spitalizare cu insuficienţă cardiacă cu 31%.93 Efectele favorabile ale carvedilolului au fost observate în toate subgrupele, inclusiv la pacienţii cu cel mai mare risc cu decompensare cardiacă recentă sau recurentă sau cu fracţiune de ejecţie mai mică de 20%.

Studiu european privind carvedilol şi metoprolol (COMET)

Având în vedere beneficiile dovedite ale carvedilolului şi metoprololului cu eliberare susţinută în comparaţie cu placebo, anchetatorii europeni au căutat să compare efectele carvedilolului şi metoprololului asupra rezultatelor clinice în insuficienţa cardiacă. COMET a

randomizat 3029 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II-IV NYHA şi o fracţie de ejecţie mai mică de 35% pentru a primi carvedilol (doză ţintă de 25 mg de două ori pe zi) sau tartrat de metoprolol cu eliberare imediată (doza ţintă 50 mg de două ori pe zi). 40% pentru metoprolol (raportul de risc, 0,83; 95% CI, 0,74 la 0,93; P = 0,0017), beneficiul mortalităţii devenind evident la aproximativ 6 luni. Dozele medii de întreţinere de carvedilol şi metoprolol au fost de 42 şi, respectiv, 85 mg, carvedilolul exercitând efecte puţin mai mari ale tensiunii arteriale şi de scădere a frecvenţei cardiace. Modelul evenimentelor adverse asociate de obicei cu p-blocarea, inclusiv bradicardie şi hipotensiune arterială, a fost similar în cele două grupuri.

Controlul supravieţuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncţia ventriculară stângă (CAPRICORN)

Efectele benefice ale p-blocantelor asupra supravieţuirii după infarctul miocardic acut au fost evidenţiate pentru prima dată la pacienţii cu risc scăzut înainte de introducerea inhibitorilor ECA şi a trombolizei. Pentru a determina rolul contemporan al terapiei cu p-blocante la pacienţii cu risc mai mare, CAPRICORN a repartizat aleatoriu 1959 de pacienţi cu o fracţie de ejecţie de 40% sau mai puţin în 3 până la 21 de zile după infarctul miocardic acut pentru a primi carvedilol sau placebo. (raport de risc, 0,77; 95% CI, 0,60-0,98; P = 0,03).

Consideraţii practice

Pe baza rezultatelor studiilor clinice controlate, se recomandă ca toţi pacienţii stabili cu simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă să fie trataţi cu un [3-blocant, dacă nu este contraindicat sau nu este tolerat. Tratamentul cu un [3-blocant trebuie iniţiat de îndată ce disfuncţia ventriculară stângă este diagnosticată şi nu trebuie amânat până când pacientul nu reuşeşte tratamentul cu alte medicamente (de exemplu, inhibitori ECA şi diuretice). Pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă minim simptomatică sau asimptomatică ar trebui, de asemenea, să primească [3-blocante pentru a atenua remodelarea ventriculară, pentru a încetini progresia bolii şi pentru a reduce riscul de moarte subită. Dacă [3-blocantele sunt sigure şi eficace la pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară rămâne necunoscut, deşi datele de la COPERNICUS sugerează că riscul de deteriorare clinică poate fi supraevaluat.93 În plus, studiul Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) a demonstrat că iniţierea terapiei cu blocant în condiţii de siguranţă la pacienţii cu blocare nu este stabilizată înainte de a [3] creşte durata şederii şi îmbunătăţeşte utilizarea pe termen lung a 3-blocantelor.95

La începerea tratamentului cu 3-blocante, pacienţii trebuie să fie stabili pe terapia de fond constând din inhibitori ECA şi diuretice, cu sau fără digoxină, deşi nu trebuie să ia doze mari de inhibitori ECA. Nu trebuie să existe retenţie de lichide sau să fie minimă, iar pacienţii nu trebuie să fie internaţi într-o unitate de terapie intensivă sau să fi primit terapie inotropă pozitivă pentru insuficienţa cardiacă decompensată. Depleţia de volum trebuie, de asemenea, corectată înainte de iniţierea terapiei. [3-Blocantele sunt relativ contraindicate la

pacienţii cu boală reactivă a căilor respiratorii şi la pacienţii cu bradicardie severă sau boală a sistemului de conducere care nu este tratată cu stimulator cardiac. [3-Blocantele trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu hipotensiune arterială asimptomatică (de exemplu, tensiune arterială sistolică <90 mm Hg). Deşi există o preocupare teoretică că 3-blocantele pot masca semnele de hipoglicemie în cadrul diabetului, pacienţii diabetici nu au fost excluşi din studiile clinice. Mai mult, s-a demonstrat că carvedilolul are efecte metabolice favorabile şi poate întârzia progresia către microalbuminurie la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială.96

3-Blocantele trebuie iniţiate la doze foarte mici (de exemplu, bisoprolol 1,25 mg o dată pe zi, carvedilol 3,125 mg de două ori pe zi, metoprolol XL 12,5 până la 25 mg o dată pe zi) şi titrate lent timp de câteva săptămâni, după cum este tolerat (vezi Tabelul 14-5). În timpul fazei de titrare, pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru apariţia reacţiilor adverse ale medicamentului, inclusiv hipotensiune arterială, agravarea insuficienţei cardiace sau bradicardie. Membrii familiei ar trebui, de asemenea, să fie educaţi despre potenţialele efecte secundare şi despre cum să monitorizeze intoleranţa la medicamente. Hipotensiunea arterială este cea mai frecventă reacţie adversă asociată cu 3-blocante, în special cu agenţii cu blocare a1 concomitentă (de exemplu, carvedilol) şi în cazul depleţiei de volum. De obicei, pacienţii descriu ameţeli uşoare, ameţeli sau vedere înceţoşată, care se rezolvă după câteva doze, dar poate apărea sincopa. Strategiile pentru gestionarea simptomelor hipotensive includ administrarea de 3-blocante cu alimente pentru a încetini absorbţia, eşalonarea sau reducerea dozelor altor vasodilatatoare (de exemplu, inhibitori ECA) sau reducerea terapiei diuretice. Dacă simptomele persistă, doza de 3-blocante trebuie redusă; retragerea bruscă trebuie evitată.

Deoarece inima afectată depinde de suportul adrenergic, starea clinică a insuficienţei cardiace se poate înrăutăţi în timpul iniţierii terapiei cu 3 blocante97. Deşi retenţia de lichide şi oboseala sunt mai puţin frecvente decât simptomele asociate cu hipotensiunea arterială, ele sunt mai susceptibile de a duce la sevraj de 3 blocante. scăderea dozei de 3-blocante. Managementul insuficienţei cardiace acute decompensate în contextul iniţierii cu 3-blocante este discutat în capitolul 17. O altă cauză a hipotensiunii arteriale sau oboselii la pacienţii recent debutaţi cu 3-blocante este bradicardia sau blocul cardiac. Managementul iniţial include evaluarea dovezilor de laborator sau electrocardiografice ale toxicităţii digoxinei şi scăderea dozei de [3-blocant. Dacă alte medicamente cu efecte cronotrope negative contribuie (de exemplu, amiodarona, antidepresive), acestea trebuie oprite sau trebuie luată în considerare stimularea permanentă. Rolul stimularii ventriculare drepte sau biventriculare pentru a permite 3-blocarea, mai ales la pacientii usor simptomatici sau asimptomatici, este necunoscut.

Având în vedere posibilitatea de apariţie a reacţiilor adverse în timpul iniţierii tratamentului cu 3-blocante, nu trebuie să aibă loc creşterea treptată a treptelor până când pacientul este stabil cu doza curentă. În ansamblu, 10% până la 15% dintre pacienţi nu vor tolera terapia pe termen lung cu 3-blocante, deşi această rată poate fi mai mare la pacienţii cu boală mai avansată86 şi la vârstnici.98 Doza optimă de 3-blocante la pacienţii cu

insuficienţă cardiacă nu este cunoscută. În studiul MOCHA, în care pacienţii au fost randomizaţi la trei doze diferite de carvedilol, au existat tendinţe către o creştere dependentă de doză a fracţiei de ejecţie şi o scădere a ratelor mortalităţii.84 Cu toate acestea, chiar şi pacienţii randomizaţi la doze mici de carvedilol au primit beneficii clinice semnificative. Eficacitatea clinică similară a metoprololului CR/XL în doză mică faţă de doza mare a fost observată în MERIT-HF.99 Prin urmare, deşi ar trebui făcută o încercare de a titra 3-blocantele la dozele ţintă utilizate în studiile clinice controlate (vezi Tabelul 14-5), terapia cu 3-blocante în doză mică este preferată fără terapie. Pacienţii trebuie avertizaţi că beneficiile clinice ale 3-blocantelor pot să nu devină evidente timp de săptămâni sau luni, că se pot simţi mai rău înainte de a se simţi mai bine şi că obiectivele principale ale terapiei sunt încetinirea progresiei bolii şi prelungirea supravieţuirii.

Alegerea (3-Blocker

Trei 3-blocante prelungesc supravieţuirea şi sunt aprobate de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente pentru tratamentul insuficienţei cardiace: bisoprolol, metoprolol cu eliberare susţinută şi carvedilol. Nebivololul a prelungit timpul până la deces sau spitalizare la subiecţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă98, dar nu este disponibil în Statele Unite. Nu există date controlate privind utilizarea atenololului în insuficienţa cardiacă. Deşi unele date de remodelare100 şi de supravieţuire94 sugerează că carvedilolul este superior metoprololului, aceste studii au fost viciate de utilizarea metoprololului cu eliberare imediată la o doză mai mică de blocare a Şj. Niciun studiu nu a comparat direct metoprololul cu eliberare susţinută cu carvedilolul la doze ţintă, dar revizuirea studiilor COPERNICUS şi MERIT-HF sugerează o reducere similară a mortalităţii de orice cauză şi a morţii subite. Metoprolol CR/XL poate fi preferat la pacienţii cu boală reactivă a căilor respiratorii sau la care complianţa sau costul reprezintă o problemă. Carvedilolul poate fi mai eficient la scăderea tensiunii arteriale la pacienţii hipertensivi şi la îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină la diabetici.96 De asemenea, sa demonstrat că carvedilolul este sigur şi eficient la pacienţii stabili cu insuficienţă cardiacă severă.92

OPŢIUNI PENTRU PACIENŢI CARE RĂMÂN SIMPTOMATICI ÎN POIDĂ TERAPIA STANDARD

Pacienţii care prezintă semne şi simptome persistente de insuficienţă cardiacă în ciuda tratamentului intensiv cu diuretice, inhibitori ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină şi blocante Ş reprezintă o provocare dificilă pentru medicii care tratează pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Mai multe opţiuni farmacologice, dispozitive şi chirurgicale sunt disponibile în prezent şi pot necesita consultarea unui specialist în insuficienţă cardiacă pentru a optimiza terapia pentru fiecare pacient. Pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică, antagoniştii aldosteronului şi digoxina trebuie considerate ca terapie adjuvantă pentru a reduce ratele de morbiditate şi mortalitate care sunt legate de insuficienţa ventriculară stângă progresivă. Combinaţia de hidralazină şi dinitrat de izosorbid este indicată la pacienţii de culoare neagră cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă şi fracţie de ejecţie redusă. Pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată sau refractară, există mai multe opţiuni care pot fi luate în considerare individual sau în combinaţie (Tabelul 14-9). Unii pacienţi vor necesita diuretice multiple (de exemplu,

diuretice de ansă şi tiazidice) sau agenţi vasoactivi multipli (de exemplu, combinaţie de inhibitori ai ECA, blocanţi ai receptorilor de angiotensină şi/sau dinitrat de izosorbid). Un număr mic de pacienţi selectaţi pot fi candidaţi pentru ultrafiltrare, suport circulator mecanic şi/sau transplant cardiac (vezi Capitolul 18 şi Anexa 3).

Terapia de resincronizare cardiacă îmbunătăţeşte performanţa contractilă acut la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi întârziere a conducerii intraventriculare şi reduce ratele de morbiditate şi mortalitate în insuficienţa cardiacă cronică (vezi capitolul 15). Bypass-ul coronarian cu risc ridicat şi procedurile chirurgicale cardiace mai noi, cum ar fi chirurgia reconstructivă a ventriculului stâng şi valvuloplastia mitrală, pot reduce stresul pe perete şi pot provoca remodelarea ventriculară inversă la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică (vezi capitolul 16). Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că aceste proceduri prelungesc supravieţuirea în comparaţie cu terapia medicală101 şi sunt limitate la centrele specializate. Perfuziile continue de agenţi inotropi pozitivi pot fi utilizate ca îngrijire paliativă pentru a duce pacienţii la sfârşitul vieţii sau la pacienţii selectaţi ca o punte pentru transplantul cardiac. Discuţia ulterioară se va concentra pe terapia farmacologică adjuvantă.

DIGOXINĂ

Efecte farmacologice şi clinice

Mecanismele de acţiune şi farmacologia digoxinei sunt discutate în capitolul 23 din HD7e şi în alte recenzii.102,103 Prin inhibarea adenozin trifosfatazei sodiu-potasiu, digoxina afectează procesele celulare din inimă (creşterea contractilităţii cardiace), aferentele vagale (scăderea fluxului simpatic) şi secretia rinichilor care contribuie la ieşire. la efectele sale cardiovasculare. Deşi digoxina a fost utilizată în mod obişnuit în tratamentul insuficienţei cardiace, a existat o controversă considerabilă cu privire la documentarea precisă a eficacităţii sale clinice. Studiile timpurii au fost contradictorii şi interpretarea a fost dificilă din cauza dimensiunilor mici ale eşantionului şi a dependenţei de măsuri clinice mai puţin precise. Datele din studiile controlate randomizate mai mari şi mai concludente104-108 au furnizat date ştiinţifice pentru a recomanda utilizarea digoxinei pentru a reduce spitalizările pentru insuficienţă cardiacă la pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă şi simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă.4

Multe dintre studiile timpurii care au evaluat eficacitatea digoxinei au folosit un design încrucişat şi dimensiuni ale eşantioanelor care sunt considerate mici în comparaţie cu studiile multicentrice ulterioare. Studiile ulterioare au folosit un design paralel în care digoxina a fost comparată cu placebo şi alţi agenţi inotropi şi/sau vasodilatatori, inclusiv xamoterol, captopril, milrinonă şi ibopamină. Grupul de studiu german şi austriac Xamoterol a randomizat 433 de pacienţi la placebo, digoxină sau xamoterol, un agonist Ş mixt cu o anumită activitate de blocant Ş.104 Digoxina şi xamoterolul au scăzut simptomele insuficienţei cardiace în comparaţie cu placebo. Grupul de cercetare multicentric Captopril Digoxin a randomizat 300 de pacienţi la placebo, digoxină sau captopril.105 La 6 luni, digoxina a crescut fracţia de ejecţie şi a redus spitalizările pentru insuficienţă cardiacă, în timp ce captopril a îmbunătăţit durata exerciţiului şi clasa funcţională NYHA. În alte studii

care au comparat digoxină cu terapia inotropă orală, digoxina a scăzut activarea neurohormonală şi a scăzut semnificativ frecvenţa decompensării clinice.106,107 Două studii au examinat efectul retragerii digoxinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care au fost trataţi numai cu un diuretic,109 sau cu un diuretic şi un IECA, rezultatul trialelor cu inhibitori ai ECA. într-o scădere a toleranţei la efort, agravarea simptomelor de insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie mai mică.

Deşi aceste studii au demonstrat efectele benefice ale digoxinei asupra obiectivelor clinice, practic toate aceste studii nu au putut evalua un efect asupra supravieţuirii din cauza dimensiunii inadecvate a eşantionului. În plus, datele retrospective la pacienţii după infarct miocardic acut au sugerat că digoxina a crescut mortalitatea.111 Efectul digoxinei asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică a fost evaluat în studiul Digitalis Investigation Group (DIG). placebo în plus faţă de diuretice şi inhibitori ai ECA. După o urmărire medie de 37 de luni, au existat 1181 decese în grupul cu digoxină şi 1194 decese în grupul placebo (reducerea riscului, 0,99; P = 0,80). Digoxina a redus riscul de deces sau de spitalizare din cauza agravării insuficienţei cardiace, dar a avut tendinţa de a creşte riscul de deces din alte cauze.

Datele cumulate din studiile controlate sugerează că digoxina este asociată cu îmbunătăţiri clinice importante fără efecte adverse asupra supravieţuirii. Mai mult, aceste beneficii au fost observate la o gamă largă de pacienţi, indiferent de cauza insuficienţei cardiace, de ritmul de bază sau de terapia medicală concomitentă. Rezultatele studiului DIG au determinat Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente să aprobe digoxina pentru tratamentul insuficienţei cardiace în 1997. Conform ghidurilor ACC/AHA revizuite, obiectivele terapiei cu digoxină ar trebui să fie ameliorarea simptomelor şi îmbunătăţirea stării clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă care sunt trataţi cu diuretice, un inhibitor ECA sau blocant al receptorilor angiotenului şi al angiotenului. Digoxina nu s-a dovedit a fi eficientă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică păstrată şi poate avea efecte adverse la pacienţii cu sindroame coronariene acute. Nu există date care să susţină utilizarea digoxinei la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă asimptomatică.

Consideraţii practice

Practica anterioară implica de obicei utilizarea dozelor de digitalizare completă pentru a atinge mai rapid niveluri terapeutice. Cu toate acestea, acest lucru nu mai este recomandat, iar pacienţii trebuie pur şi simplu să iniţieze doze de întreţinere cuprinse între 0,0625 şi 0,25 mg pe zi. Nivelurile la starea de echilibru vor fi atinse în aproximativ 1 săptămână. Deoarece eliminarea medicamentului se face în principal prin rinichi, dozele de digoxină trebuie ajustate la pacienţii cu boală renală acută sau cronică. Există o serie de interacţiuni medicamentoase care pot influenţa în mod semnificativ eficacitatea şi toxicitatea digoxinei.103 Medicamentele cunoscute pentru creşterea nivelului de digoxină includ verapamilul, spironolactona şi amiodarona. Este o practică obişnuită să se reducă empiric dozele de digoxină la iniţierea terapiei cu aceste medicamente, cu o urmărire atentă a nivelurilor de digoxină. În plus, la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă se recomandă doze mai mici.112 Digoxina nu este indicată pentru a stabiliza pacienţii cu insuficienţă

cardiacă acută decompensată (vezi capitolul 17) şi trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii cu ischemie post-infarct miocardic.

Există puţine dovezi care să susţină utilizarea de rutină a nivelurilor serice de digoxină pentru a ghida selecţia dozei. Cu toate acestea, este rezonabil să se verifice un nivel de digoxină în timpul urmăririi pentru a identifica pacienţii care primesc doze subterapeutice, care în unele cazuri este secundar neconformităţii. Nivelurile de digoxină sunt, de asemenea, extrem de importante în evaluarea toxicităţii, cum ar fi la pacienţii care dezvoltă greaţă, anorexie, aritmii, bloc atrioventricular sau confuzie. Toxicitatea digoxinei este de obicei asociată cu niveluri serice mai mari de 2,0 ng/ml, dar poate apărea cu niveluri serice mai scăzute în cazul hipokaliemiei sau hipomagnezemiei. Analizele retrospective din studiul DIG sugerează, de asemenea, că concentraţiile serice de digoxină în intervalul „normal ridicat" (de exemplu, 1,2 până la 2,0 ng/mL) sunt asociate cu un risc crescut de deces atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei. ng/mL. De remarcat, această recomandare nu a fost încă încorporată în intervalele de referinţă furnizate de laboratoarele clinice.

De mulţi ani, digoxina a fost folosită pentru a controla rata de răspuns ventricular în fibrilaţia atrială. În multe situaţii, totuşi, digoxina poate să nu ofere un control adecvat al ratei, în special în timpul efortului, la pacienţii cu tonus simpatic ridicat sau la vârstnici. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială care primesc deja un [3-blocant, digoxina poate fi utilizată ca terapie adjuvantă pentru a controla frecvenţa ventriculară. Alternativ, amiodarona poate fi utilizată în siguranţă atât pentru controlul frecvenţei ventriculare, cât şi pentru restabilirea şi menţinerea ritmului sinusal normal.115 La pacienţii cu fibrilaţie atrială simptomatică care nu răspund la sau care sunt intoleranţi la terapia anti-aritmică, opţiunile includ ablaţia joncţiunii atrioventriculare cu stimulare de rezervă sau izolarea venoasă cu radiofrecvenţă sau izolarea prin izolarea venoasă cu radiofrecvenţă sau prin abc. 24).

ANTAGONISTI ALDOSTERONII

Fiziopatologia

Pe lângă vasoconstricţia sistemică şi extinderea volumului intravascular, eliberarea renală a angiotensinei în insuficienţa cardiacă are ca rezultat, de asemenea, niveluri crescute de aldosteron, despre care se ştie că joacă un rol important în patofiziologia insuficienţei cardiace.116 Aldosteronul promovează retenţia de sodiu, activarea simpatică şi disfuncţia baroreceptorilor şi provoacă fibroză miocardică şi vasculară. Deşi inhibitorii ECA scad nivelurile de aldosteron în mod acut, inhibarea cronică a ECA este asociată cu supresia nesusţinută a aldosteronului, denumită „escape de aldosteron".117 Spironolactona inhibă competitiv canalele de sodiu sensibile la aldosteron din tubul colector cortical al rinichiului şi provoacă excreţia de sodiu şi apă liberă şi potasiu. Similar cu efectele antiremodelare ale inhibitorilor ECA şi ale blocanţilor receptorilor de angiotensină, spironolactona inhibă receptorii de aldosteron din inimă şi vascularizaţia sistemică care mediază efectele pleiotrope care conduc la remodelarea ventriculară şi vasculară. În studiile pe animale şi pe

oameni, spironolactona s-a dovedit că previne hipertrofia miocardică şi fibroza şi îmbunătăţeşte complianţa vasculară.

Eficacitatea clinică

În trecut, spironolactona a fost utilizată rar ca diuretic care reţine potasiul la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, edem refractar şi hipokaliemie. Odată cu recunoaşterea evadării „aldosteronului" în insuficienţa cardiacă şi studiile pilot care demonstrează siguranţa adăugării spironolactonei la un inhibitor ACE118, a fost efectuat un studiu amplu de mortalitate a antagonismului aldosteronului. Studiul randomizat de evaluare a Aldactonei (RALES) a repartizat aleatoriu 1663 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă şi o fracţie de ejecţie de 35% sau mai puţin la tratament cu spironolactonă (25 mg pe zi) sau placebo. În plus, spironolactona a îmbunătăţit simptomele şi a redus nevoia de spitalizare din cauza insuficienţei cardiace. În studiul Eplerenone Post-Acute Myocardial Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), adăugarea antagoniştilor aldosteronului la terapia medicală optimă a redus ratele de morbiditate şi mortalitate în rândul pacienţilor cu infarct miocardic acut complicat cu disfuncţie ventriculară stângă şi insuficienţă cardiacă120. asupra ratelor de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolica păstrată.

Consideraţii practice

Terapia adjuvantă cu antagonişti aldosteronului trebuie luată în considerare la pacienţii selectaţi cu insuficienţă cardiacă avansată sau cu disfuncţie ventriculară stângă post-infarct miocardic. Riscul major asociat cu blocarea aldosteronului este hiperkaliemia, care, în unele cazuri, poate fi exacerbată prin înrăutăţirea funcţiei renale. Deşi incidenţa hiperkaliemiei grave a fost minimă în studiul RALES (1% placebo, 2% spironolactonă; P = 0,42), este important de menţionat că pacienţii nu au fost înrolaţi dacă creatinina serică a depăşit 2,5 mg/dL. În plus, suplimentele de potasiu au fost întrerupte şi electroliţii şi funcţia renală au fost monitorizate îndeaproape. După publicarea acestor rezultate, ratele prescripţiilor de spironolactonă, spitalizările pentru hiperkaliemie şi rata mortalităţii asociate au crescut semnificativ.121 Utilizarea antagoniştilor aldosteronului într-o populaţie mai largă de pacienţi (de exemplu, vârstnici, pacienţi cu boală cronică de rinichi, pacienţi cu insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie păstrată)122 şi monitorizarea mai puţin riguroasă a nivelului de potasiu3 poate explica aceste niveluri mai mari de potasiu seric12. Efectele antiandrogenice, care pot limita, de asemenea, utilizarea spironolactonei, includ ginecomastie dureroasă, impotenţă şi neregularităţi menstruale (vezi Tabelul 14-7). Aceste efecte hormonale nu sunt în general observate cu antagonistul selectiv al aldosteronului eplerenonă.

Spironolactona trebuie iniţiată la o doză de 12,5 mg o dată pe zi, iar eplerenona la o doză de 25 mg pe zi. Suplimentarea cu potasiu trebuie redusă sau întreruptă, iar studiile de laborator de urmărire trebuie verificate în decurs de 1 săptămână. Pacienţii trebuie sfătuiţi să evite alimentele (de exemplu, banane, avocado şi broccoli) şi înlocuitorii de sare care pot conţine cantităţi mari de potasiu. În plus, trebuie evitate medicamentele care pot agrava

disfuncţia renală, cum ar fi antiinflamatoarele nesteroidiene şi inhibitorii de ciclooxigenază-2. Orice modificare a medicamentelor cardiace care poate afecta funcţia renală sau starea volumului, cum ar fi titrarea inhibitorilor ECA sau utilizarea de diuretice combinate, necesită reevaluarea electroliţilor serici şi a funcţiei renale. În funcţie de severitatea hiperkaliemiei, tratamentul poate include întreruperea definitivă a antagonistului de aldosteron, întreruperea temporară a altor inhibitori ai sistemului renină-angiotensinei şi suplimente de potasiu şi utilizarea de răşini schimbătoare.

HIDRALAZINĂ ŞI ISOSORBID DINITRAT

Combinaţia de hidralazină şi dinitrat de izosorbid sa dovedit în V-HeFT I a fi o combinaţie eficientă în ceea ce priveşte îmbunătăţirea supravieţuirii comparativ cu placebo.40 Mai mult, în V-HeFT II, această combinaţie a avut tendinţa de a creşte capacitatea de efort şi fracţia de ejecţie mai mult decât a făcut-o enalaprilul.41 Experienţa din aceste două studii mari a demonstrat în mod clar utilitatea şi beneficiile acestei combinaţii de medicamente. Analiza retrospectivă a studiilor V-HeFT a sugerat o eficacitate deosebită la negri.124 Pentru a testa dacă această combinaţie oferă beneficii suplimentare în această populaţie specializată, studiul African American Heart Failure Trial (A-HeFT) a randomizat 1050 de negri autoidentificaţi cu insuficienţă cardiacă de clasă funcţională III-IV NYHA şi ventriculi dilataţi pentru a primi o doză fixă zilnică de izogetsorbideză (doză zilnică de izoget-hidrazit). 120 mg şi, respectiv, 225 mg) sau placebo în plus faţă de terapia standard.125 Studiul a fost oprit devreme din cauza unei rate semnificativ mai mari a mortalităţii în grupul placebo decât în grupul căruia i sa administrat izosorbid dinitrat plus hidralazină (10,2% faţă de 6,2%; P=0,02). Terapia combinată a redus, de asemenea, rata spitalizărilor cu insuficienţă cardiacă cu 33% şi a îmbunătăţit calitatea vieţii.

Deşi iniţial se credea că sunt eficiente ca vasodilatatoare, dovezile emergente sugerează că beneficiile hidralazinei şi ale dinitratului de izosorbid sunt legate mai mult de efectele lor biologice. De exemplu, nitraţii pot atenua remodelarea miocardică şi vasculară prin creşterea biodisponibilităţii oxidului de azot126, iar hidralazina s-a dovedit că previne toleranţa la nitraţi prin activitate antioxidantă.127 Hidralazina atenuează toleranţa la nitraţi prin inhibarea NADH/NADPH oxidazelor precum şi prin eliminarea directă a speciilor reactive (capitolul oxigen5). Prin modificarea favorabilă a echilibrului nitrosoredox în insuficienţa cardiacă,126 combinaţia de nitraţi şi hidralazină poate preveni hipertrofia miocardică, fibroza şi apoptoza şi poate îmbunătăţi complianţa vasculară. Deşi aceste mecanisme nu au fost explorate direct în studiile randomizate controlate, datele preliminare din studiul A-HeFT demonstrează beneficii clinice independente de tensiunea arterială iniţială, precum şi remodelarea ventriculară inversă. De asemenea, nu se ştie dacă aceste mecanisme de beneficiu sunt de o importanţă mai mare pentru negrii decât pentru alte grupuri rasiale sau etnice. Studiile preliminare demonstrează afectarea vasodilataţiei mediate de flux la pacienţii hipertensivi de culoare neagră în comparaţie cu cei albi, dar sunt limitate de un număr mic şi potenţiali factori de confuzie.128 Alţii au arătat o anomalie mai generalizată a vasodilataţiei dependente de endoteliu în insuficienţa cardiacă,129 care ar putea fi afectată favorabil de terapia de îmbunătăţire a oxidului nitric. În prezent, sunt în

curs de desfăşurare studii suplimentare pentru a înţelege determinanţii genetici şi de mediu ai efectului hidralazinei şi nitraţilor asupra progresiei bolii în insuficienţa cardiacă.

Consideraţii practice

O serie de factori au limitat aplicarea pe scară largă a hidralazină-izosorbid dinitrat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. În primul rând, în V-HeFT II, inhibitorul ACE enalapril a dus la o îmbunătăţire semnificativă a supravieţuirii în comparaţie cu hidralazina şi dinitratul de izosorbid. În al doilea rând, această combinaţie este considerabil mai greoaie pentru respectarea pacientului, deoarece dozele ţintă utilizate în studiile V-HeFT au fost 160 mg de izosorbid dinitrat (40 mg de patru ori pe zi) şi 300 mg de hidralazină (75 mg de patru ori pe zi). Deşi este disponibilă o pilulă combinată fixă care poate fi luată de trei ori pe zi, respectarea şi costul rămân problematice pentru pacienţii care iau deja mai multe medicamente pentru insuficienţa cardiacă. În al treilea rând, această combinaţie are o serie de efecte secundare, inclusiv dureri de cap şi înroşirea feţei asociate cu preparatele cu nitraţi şi simptome gastrointestinale de la hidralazină. În studiile V-HeFT, între 18% şi 38% dintre pacienţi au întrerupt unul sau ambele medicamente din cauza efectelor secundare. În A-HeFT, efectele adverse ale dinitratului de izosorbid-hidralazină au inclus dureri de cap (50%), ameţeli (32%) şi greaţă (10%), unul din cinci pacienţi întrerupând combinaţia cu doză fixă.

În practica clinică, combinaţia de hidralazină şi dinitrat de izosorbid poate fi deosebit de utilă la pacienţii care au simptome persistente de insuficienţă cardiacă, dar nu pot tolera inhibitorii sistemului renină-angiotensină. Cu toate acestea, nu au existat studii care să vizeze în mod specific această populaţie de pacienţi, iar hidralazina şi nitraţii nu trebuie să fie înlocuiţi cu inhibitorii ECA sau blocanţii receptorilor de angiotensină. Mulţi medici folosesc nitraţi la pacienţii lor cu insuficienţă cardiacă, în special cei cu boală cardiacă ischemică subiacentă.130 Pe baza datelor mecaniciste şi a celor din studii, ar fi prudent să se administreze nitraţi în combinaţie cu hidralazina. În plus, ghidurile ACC/AHA revizuite recomandă adăugarea unei combinaţii de hidralazină şi nitrat pentru pacienţii cu fracţie de ejecţie redusă care iau deja un inhibitor ECA şi [I-blocant şi care au simptome persistente.

Cea mai importantă recomandare cu privire la acest regim este iniţierea terapiei cu doze mici, urmată de titrarea treptată a dozei pe parcursul mai multor săptămâni. Dozele iniţiale de peste 10 mg izosorbid dinitrat şi 25 mg hidralazină pot produce dureri de cap, dar titrarea treptată în sus este de obicei bine tolerată. Acetaminofenul profilactic poate reduce problemele asociate cu durerea de cap indusă de nitraţi, în timp ce agenţii antiinflamatori nesteroidieni ar trebui evitaţi. Sunt disponibile mai multe preparate cu nitraţi cu acţiune prelungită, dar experienţa clinică cu aceste formulări la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este limitată.

BLOCANTE DE CANALE DE CALCIU

Agenţii de blocare a canalelor de calciu au fost luaţi în considerare pentru utilizare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă deoarece aceste medicamente au acţiuni vasodilatatoare

puternice şi pot reduce ischemia la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă din cauza bolii coronariene.131 Studiile hemodinamice au demonstrat că administrarea acută de blocante ale canalelor de calciu este asociată cu o reducere a rezistenţei vasculare sistemice şi o creştere a debitului cardiac. Cu toate acestea, efectele hemodinamice acute ale nifedipinei, verapamilului şi diltiazemului nu au fost uniforme, iar tratamentul pe termen scurt şi lung cu aceşti agenţi a fost asociat cu evenimente adverse grave şi o mortalitate excesivă, posibil legată de efectele inotrope negative sau stimularea neurohormonală.

Blocanţii canalelor de calciu de a doua generaţie cu o selectivitate mai mare pentru acţiunile vasculare au fost, de asemenea, evaluaţi în insuficienţa cardiacă. Amlodipina, o dihidropiridină cu acţiune prelungită cu efecte vasodilatatoare puternice, este aprobată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi anginei pectorale. În studiul de evaluare prospectivă randomizată a supravieţuirii amlodipinei (PRAISE), 1153 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă şi o fracţie de ejecţie mai mică de 30% au fost randomizaţi pentru a primi amlodipină (până la 10 mg pe zi) sau placebo timp de 6 până la 33 de luni. (reducerea riscului, 16%; P = 0,07), în special în cardiomiopatia nonischemică. Cu toate acestea, PRAISE II nu a demonstrat efecte benefice ale amlodipinei asupra stimulării neurohormonale sau supravieţuirii la această populaţie.133 Rezultate negative similare au fost observate în studiul V-HeFT III, în care terapia pe termen lung cu felodipină nu a avut efecte benefice asupra toleranţei la efort, spitalizărilor sau supravieţuirii şi a fost asociată cu o incidenţă mai mare a edemului periferic şi antihiperenergic134. Studiul privind tratamentul hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT) sugerează că beneficiile antihipertensive ale amlodipinei pot fi compensate de un risc crescut de a dezvolta insuficienţă cardiacă.135

Pe baza acestor date cumulate, se recomandă ca majoritatea blocanţilor canalelor de calciu să fie evitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Beneficiul principal poate fi în principal din controlul hipertensiunii sau reducerea ischemiei, deşi sunt preferaţi agenţi alternativi (de exemplu, nitraţi) sau tratamente (de exemplu, revascularizare). Dintre blocanţii canalelor de calciu disponibili, nu s-a demonstrat că numai agenţii vasoselectivi afectează negativ supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie redusă. Blocanţii canalelor de calciu pot avea un rol în controlul frecvenţei cardiace sau ameliorarea simptomelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune de ejecţie conservată (vezi mai târziu).

AGENŢI INOTROPI POZITIVI

Inotropi orali pozitivi

Căutarea agenţilor inotropi siguri şi eficienţi pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă s-a bazat pe observaţia că sindromul clinic al insuficienţei cardiace rezultă dintr-un defect primar al contractilităţii miocardice şi că mulţi pacienţi prezintă simptome refractare la terapia standard. În anii 1980 şi începutul anilor 1990, a existat un efort extraordinar de a dezvolta un agent inotrop administrat oral.136 Majoritatea studiilor s-au concentrat pe inhibitorii fosfodiesterazei (PDE), care produc un beneficiu hemodinamic marcat atunci

când sunt administraţi acut la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată. Cu toate acestea, entuziasmul pentru această clasă de medicamente a scăzut semnificativ atunci când studiile multicentrice nu au reuşit să detecteze o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor şi a toleranţei la efort137 şi când studiul PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) a demonstrat rate crescute ale mortalităţii la pacienţii trataţi cu milrinonă. inone139 şi doze mari de enoximonă.140 Studiile cu doze mici de enoximonă au dat rezultate clinice dezamăgitoare (deşi efecte neutre asupra mortalităţii) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată.141.

Inotropi pozitivi intravenos

Un tratament suplimentar care poate fi luat în considerare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară este dobutamina sau milrinona intravenoasă.142 Dobutamina măreşte contractilitatea cardiacă în primul rând prin stimularea receptorilor Ş-adrenergici şi este un vasodilatator modest, în timp ce milrinona exercită efecte inotrope puternice şi vasodilatatoare directe prin inhibarea PDE şi în capitolul miocardic. şi utilizarea pe termen scurt a terapiei inotrope în insuficienţa cardiacă acută decompensată). Un număr mic de pacienţi cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal nu pot fi înţărcaţi de la terapia acută inotropă. Dovezile de eşec la înţărcare includ dezvoltarea hipotensiunii arteriale simptomatice, congestie recurentă şi/sau agravarea funcţiei renale. În practică, trebuie făcută mai mult de o încercare de înţărcare a inotropilor, iar înţărcarea nu trebuie întreprinsă până când pacientul nu a atins stabilitatea clinică. În plus, este posibil ca inhibitorii ECA şi blocantele Ş să fie menţinute pentru creşterea tensiunii arteriale şi a perfuziei renale. Monitorizarea invazivă pentru „optimizarea" hemodinamicii nu este necesară sau recomandată.143 Pentru pacienţii selectaţi consideraţi a fi dependenţi de inotropi, terapia intravenoasă cronică poate fi utilizată ca o punte către transplant sau până la sfârşitul vieţii.

Podul către transplant

Din cauza aprovizionării limitate de donatori, majoritatea pacienţilor care primesc transplant de inimă necesită suport cardiac farmacologic sau mecanic ca punte către transplant (vezi capitolul 18). Opţiunile pentru pacienţii dependenţi de inotropi includ terapia intravenoasă în spital sau continuă la domiciliu. Criteriile de evacuare la domiciliu includ stabilitatea hemodinamică la doze mici de un singur agent, starea funcţională îmbunătăţită şi sprijinul familiei şi al asistenţei medicale. Pentru a preveni moartea subită sunt recomandate cardioverter-defibrilatoare (ICD) implantabile. Dobutamina la domiciliu şi milrinona au fost folosite cu succes pentru a ajuta pacienţii la transplant, deşi reinternările şi complicaţiile sunt frecvente. Într-un studiu, 59% dintre pacienţi au necesitat reinterne: două treimi din reinterne din cauza agravării insuficienţei cardiace şi o treime din cauza infecţiei sau ocluziei cateterului permanent.144

Podul către sfârşitul vieţii

Pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară care nu sunt candidaţi la transplant, terapia inotropă cronică poate fi utilizată pentru a atenua simptomele la sfârşitul vieţii. Această practică a devenit mai frecventă pe măsură ce cardiologii îngrijesc pacienţii mai în vârstă care au epuizat opţiunile medicale şi chirurgicale şi pentru care utilizarea blocantelor Ş şi a ICD-urilor a scăzut riscul de moarte subită în favoarea eşecului progresiv al pompei. Hershberger şi colegii142 au raportat o experienţă de 10 ani cu perfuzii inotrope la domiciliu la pacienţii fără transplant cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Deşi pacienţii erau ambulatori şi nu aveau dureri în momentul externării, supravieţuirea mediană a fost de numai 3 luni şi o treime dintre pacienţi au murit în spital. În practică, terapia inotropă paliativă necesită colaborarea cu hospiceul la domiciliu pentru a facilita administrarea concomitentă de narcotice şi anxiolitice şi necesită o discuţie cu pacientul şi familia despre oprirea ICD-urilor.

Agenţii inotropi au fost, de asemenea, administraţi intermitent acasă sau într-o clinică de perfuzie. Deşi studiile iniţiale necontrolate au sugerat îmbunătăţirea simptomelor şi scăderea spitalizărilor, studiile mici randomizate au demonstrat fie niciun beneficiu, fie excesul de mortalitate.145 Mecanismul principal responsabil pentru creşterea mortalităţii asociate cu perfuziile cronice inotrope se crede a fi o creştere a AMP ciclic intracelular, care exercită un efect toxic direct asupra miocardului, ducând la funcţia de contracţie şi toxicitate ulterioară a miocardului. Miocardita de hipersensibilitate cu dobutamina poate contribui, de asemenea, la deteriorarea hemodinamică.147 Din cauza lipsei de date care să demonstreze eficacitatea şi a preocupărilor legate de toxicitate, utilizarea perfuziilor inotrope intermitente nu este recomandată pentru tratamentul insuficienţei cardiace avansate.4

TERAPIA ANTITROMBOTICE

Mulţi clinicieni au recomandat anticoagularea pentru profilaxia tromboembolismului şi a accidentului vascular cerebral la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă în absenţa contraindicaţiilor specifice.148 Această recomandare se bazează pe prezenţa trombului ventricular în până la 75% din cazurile de cardiomiopatie dilatativă149 şi pe o incidenţă mare repetă a pacientului în cazul embolicului. În plus, analizele retrospective au sugerat că incidenţa evenimentelor embolice152 şi a mortalităţii de orice cauză153 este redusă la pacienţii care sunt trataţi cu anticoagulante. Mecanismele care stau la baza riscului crescut de tromboembolism la pacienţii cu insuficienţă cardiacă includ staza sângelui în camerele cardiace şi circulaţia venoasă sistemică şi hipercoagulabilitatea. În plus, pacienţii cu insuficienţă cardiacă prezintă un risc crescut de a dezvolta fibrilaţie atrială,154 care predispune la formarea de trombi cardiaci.

Recomandările pentru utilizarea de rutină a anticoagulantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au fost reconsiderate având în vedere datele din studiile multicentrice. În V-HeFT II, au existat doar 46 de evenimente embolice la 804 pacienţi urmăriţi pentru o medie de 2,5 ani.155 Mai mult, V-HeFT II a demonstrat o rată tromboembolice crescută la pacienţii care au primit anticoagulare în comparaţie cu cei care nu au primit anticoagulare (4,9 faţă de 2,1 la 100,0 pacienţi ani, P = 1). În SOLVD, incidenţa anuală a evenimentelor tromboembolice a

fost de numai 2,4% la femei şi 1,8% la bărbaţi. Utilizarea anticoagulantelor, conform indicaţiilor de către medicii individuali, nu a fost asociată cu o incidenţă redusă a tromboembolismului.156 Din păcate, studiile controlate randomizate de anticoagulare în insuficienţa cardiacă au fost neconcludente din cauza dimensiunii reduse a eşantionului69 sau au fost oprite prematur din cauza lipsei de înscriere.68

Deoarece riscul de tromboembolism şi beneficiile anticoagulantelor pot să nu fie la fel de mari precum s-a considerat cândva şi în absenţa datelor din studiile controlate157, recomandările pentru anticoagularea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă ar trebui făcute individual. Indicaţiile pentru anticoagulare sunt fibrilaţia atrială şi antecedentele de tromboembolism. Trebuie luată în considerare anticoagularea, de asemenea, la pacienţii cu tromb intracavitar sau contrast spontan demonstrat prin ecocardiografie, sau cu diagnostice specifice asociate cu un risc tromboembolic mai mare, cum ar fi amiloidoza cardiacă, necompactarea ventriculului stâng şi cardiomiopatia peripartum. Pacienţii mai tineri cu cardiomiopatie dilatativă familială şi antecedente familiale de tromboembolism trebuie, de asemenea, luaţi în considerare pentru anticoagulare. La pacienţii cu contraindicaţii la warfarină, un regim alternativ este utilizarea unei singure doze zilnice de aspirină, dar nu există date controlate care să susţină această recomandare. În plus, după cum sa discutat, aspirina poate atenua beneficiile inhibării ECA în insuficienţa cardiacă şi nu este recomandată pacienţilor cu cardiomiopatie nonischemică.

TERAPIA ANTIARITMICA

Indicaţiile şi eficacitatea agenţilor antiaritmici în managementul insuficienţei cardiace rămân subiecte de mare controversă.158 Raţiunea iniţială pentru a considera aceşti agenţi ca terapie adjuvantă sa bazat pe observaţia că până la 30% până la 50% din toate decesele la pacienţii cu insuficienţă cardiacă pot fi clasificate drept moarte subită. Contracţiile ventriculare premature frecvente şi tahicardia ventriculară nesusţinută pe înregistrările Holter sunt aproape universale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi sunt surse frecvente de îngrijorare la pacienţii internaţi care sunt monitorizaţi prin telemetrie. Aceste aritmii sunt probabil legate de o serie de factori, inclusiv fibroza, stresul peretelui, dilataţia ventriculară stângă, dezechilibrele electrolitice, nivelurile ridicate de catecolamine circulante şi efectele proaritmice ale medicamentelor precum digoxina. Toţi aceşti factori au sugerat că terapia antiaritmică şi suprimarea aritmiilor cu risc ridicat ar putea fi benefice la această populaţie de pacienţi. Cu toate acestea, înţelegerea faptului că moartea subită în insuficienţa cardiacă poate fi cauzată de ischemie sau bradiaritmii159 şi recunoaşterea crescută a evenimentelor adverse asociate cu terapia antiaritmică incluzând proaritmia, agravarea insuficienţei cardiace160 şi rata excesului de mortalitate, aşa cum a arătat în studiile controlate161, a condus la recomandarea de a evita utilizarea medicamentelor antiaritmice de clasa I.

Studiile ulterioare s-au concentrat asupra rolului agenţilor de clasa III (de exemplu, amiodarona, d-sotalolul şi dofetilida) în insuficienţa cardiacă. Amiodarona poate reduce substanţial frecvenţa şi complexitatea aritmiilor ventriculare asimptomatice, iar studiile iniţiale au sugerat că amiodarona poate avea un impact benefic asupra ratelor de

morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. fracţia de ejecţie de 40% sau mai puţin şi ectopia ventriculară asimptomatică au fost randomizate pentru amiodaronă sau placebo pentru o medie de 45 de luni.163 După cum era de aşteptat, amiodarona a scăzut ectopia ventriculară în comparaţie cu placebo. Spre deosebire de un studiu mai mic, neorb, CHF-STAT nu a demonstrat niciun efect benefic al amiodaronei asupra mortalităţii. De asemenea, studiul „Suden Cardiac Death in Heart Failure Trial" (SCD-HeFT) nu a evidenţiat niciun efect al amiodaronei asupra supravieţuirii într-un studiu pe mai mult de 2500 de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică.164

Deşi amiodarona nu are niciun rol în tratamentul insuficienţei cardiace în sine, poate fi utilă în gestionarea aritmiilor ventriculare sau atriale simptomatice care complică insuficienţa cardiacă. În special, amiodarona poate fi administrată acut pentru a controla răspunsul ventricular la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu fibrilaţie atrială, iar utilizarea sa pe termen lung poate restabili şi menţine ritmul sinusal.115,165 Amiodarona poate fi, de asemenea, utilizată pentru a suprima tahicardia ventriculară simptomatică, în special la pacienţii care primesc frecvent şocuri ICD. Monitorizarea atentă a reacţiilor adverse, inclusiv toxicitatea hepatică, pulmonară şi tiroidiană şi cunoaşterea interacţiunilor medicamentoase, cum ar fi creşterea nivelului de digoxină şi INR crescut, sunt esenţiale pentru utilizarea în siguranţă a amiodaronei. Spre deosebire de agenţii de tip I, amiodarona pare să fie asociată cu un risc foarte scăzut de proaritmie la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă.166

Alţi agenţi antiaritmici de clasa III care au fost testaţi în insuficienţa cardiacă sunt blocantul canalelor de potasiu, d-sotalolul şi dofetilida. În studiul Survival With Oral d-sotalol (SWORD), 3121 de pacienţi cu cardiomiopatie ischemică au fost randomizaţi pentru a primi tratament cu d-sotalol (200 mg de două ori pe zi) sau placebo. Grupul de studiu Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) nu a demonstrat niciun efect al dofetilidei asupra ratei mortalităţii la 1518 pacienţi cu disfuncţie simptomatică a ventriculului stâng.168 Ca şi amiodarona, dofetilida a fost eficientă în transformarea fibrilaţiei atriale în ritm sinusal; cu toate acestea, a fost asociat cu o incidenţă de 3,3% a torsadei vârfurilor. Rolul ICD-urilor pentru prevenirea primară şi secundară a morţii subite în insuficienţa cardiacă este discutat în capitolul 15.

CONSIDERAŢII SPECIALE

Majoritatea pacienţilor ambulatori cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă pot fi trataţi cu medicamente conform recomandărilor prezentate în acest capitol. Există, totuşi, mai multe subgrupuri de pacienţi care merită o atenţie specială, deoarece alte terapii farmacologice pot oferi un beneficiu clinic important.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţiune normală de ejecţie

Jumătate dintre pacienţii care se prezintă cu insuficienţă cardiacă au o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng normală sau aproape normală.169 Insuficienţa cardiacă cu funcţie sistolica păstrată este relativ neobişnuită la adulţii tineri sau de vârstă mijlocie, dar

prevalenţa poate depăşi 50% la pacienţii mai în vârstă, în special la femeile în vârstă cu hipertensiune arterială. cardiomiopatii infiltrative şi pericardită constrictivă. Se crede că disfuncţia diastolică este mecanismul principal responsabil pentru acest sindrom clinic, dar alţi factori fiziopatologici pot contribui la progresia bolii, inclusiv rigiditatea arterială, aviditatea de sodiu şi disfuncţia renală. Unele date sugerează că supravieţuirea pe termen lung este similară în rândul pacienţilor cu funcţie sistolică redusă faţă de conservată,171 dar majoritatea studiilor arată că insuficienţa cardiacă cu fracţie de ejecţie normală este asociată cu un risc mai scăzut de deces (Tabelul 14-10).172

Studiile mari randomizate au confirmat supravieţuirea şi alte beneficii ale inhibitorilor ACE şi ale [l-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă, totuşi au existat puţine astfel de studii la pacienţii cu funcţie sistolica păstrată. Ca urmare, terapia se bazează în primul rând pe rezultatele investigaţiilor clinice la grupuri mici de pacienţi şi pe concepte fiziopatologice.173 Principiile terapiei includ controlul tensiunii arteriale şi ale frecvenţei cardiace, reducerea presiunilor de umplere cardiacă şi prevenirea ischemiei miocardice (Tabelul).

14-11). În insuficienţa cardiacă datorată hipertensiunii, controlul tensiunii arteriale este important pentru a preveni progresia hipertrofiei ventriculare stângi şi, eventual, pentru a promova regresia acesteia. În plus, terapia antihipertensivă eficientă poate îmbunătăţi proprietăţile de umplere diastolică, poate uşura sarcina pe atriul stâng şi poate ajuta la păstrarea ritmului sinusal.

Blocanţii canalelor de calciu pot reduce simptomele insuficienţei cardiace diastolice nu numai prin scăderea tensiunii arteriale, ci şi prin îmbunătăţirea relaxării ventriculare.174 Inhibitorii sistemului reniangiotensinei (de exemplu, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor de angiotensină) pot îmbunătăţi, de asemenea, relaxarea ventriculară, încetinesc sau inversează fibroza miocardică şi previn fibrilaţia atrială sau nu ameliorează, totuşi, inhibitorii canalelor de calciu17. supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie normală. Efectul blocanţilor receptorilor de angiotensină asupra ratelor de morbiditate şi mortalitate a fost testat în studiul CHARM-Preserved. În CHARM-Preserved, 3023 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă din clasa funcţională II-IV NYHA şi o fracţie de ejecţie mai mare de 40% au fost randomizaţi pentru a primi candesartan (doză ţintă de 32 mg o dată pe zi) sau placebo şi urmaţi pentru o medie de 36 de luni. CI, 0,77 până la 1,03; P = 0,12), dar a redus numărul de pacienţi internaţi o dată sau de mai multe ori pentru insuficienţă cardiacă şi a scăzut riscul de diabet. Evenimentele adverse, inclusiv hipotensiune arterială, insuficienţă renală şi hiperkaliemie, au fost mai frecvente la candesartan. Studiile multicentrice în curs de desfăşurare vor ajuta la definirea în continuare a profilului risc-beneficiu al inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică păstrată (Tabelul 14-12).

Pacienţii cu hipertrofie ventriculară stângă sunt predispuşi la ischemie subendocardică, chiar şi în absenţa bolii cardiace ischemice. Ischemia creşte rigiditatea diastolică a miocardului şi exacerbează disfuncţia diastolică. Deoarece majoritatea fluxului coronarian are loc în diastolă, tahicardia cu timp de umplere diastolică redus compromite perfuzia

subendocardică. Prin urmare, controlul ritmului cardiac este esenţial pentru prevenirea sau tratarea ischemiei asociate cu insuficienţa cardiacă şi menţinerea funcţiei sistolice. P-blocantele şi unii blocanţi ai canalelor de calciu (de exemplu, verapamilul) sunt agenţi cronotropi negativi utili. Pentru pacienţii cu boală cardiacă ischemică, poate fi indicată revascularizarea percutanată sau chirurgicală pentru tratarea ischemiei.

Congestia venoasă pulmonară asociată cu disfuncţia diastolică răspunde de obicei rapid la reducerea preîncărcării cu diuretice şi/sau nitraţi. Din cauza rigidităţii miocardice crescute, totuşi, o mică scădere a volumului ventricularului stâng poate provoca scăderi marcate ale presiunii de umplere a atriului stâng, ale volumului stroke şi ale debitului cardiac. Prin urmare, este important să se evite reducerea excesivă a preîncărcării, care poate provoca hipotensiune arterială simptomatică, în special la vârstnici. Terapia diuretică trebuie începută cu o doză mică de diuretic de ansă (de exemplu, furosemid 20 mg, bumetanid 0,5 mg). Dacă nu se obţine o diureză eficientă, doza trebuie crescută sau se poate adăuga un al doilea agent diuretic (de exemplu, metolazonă 2,5 până la 5 mg).

Din cauza rigidităţii diastolice ventriculare stângi crescute, unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie normală au o umplere ventriculară pasivă redusă în diastolă precoce şi mijlocie şi depind de o contribuţie atrială activă la umplerea tardivă a ventriculului. Astfel, a existat o raţiune puternică pentru menţinerea ritmului sinusal pentru a obţine un volum şi un debit cardiac adecvat. Studiile care au testat strategiile de control al frecvenţei versus ritmul în fibrilaţia atrială nu au reuşit să demonstreze beneficiile controlului ritmului şi să arate rate mai mari de spitalizare şi efecte adverse ale medicamentelor.176 Din păcate, aceste studii au inclus puţini pacienţi cu insuficienţă cardiacă. Până când sunt disponibile date din studiile clinice în curs, blocantele j, blocantele canalelor de calciu sau digoxina pot fi utilizate singure sau în combinaţie pentru a controla răspunsul ventricular. Dacă controlul frecvenţei este ineficient, opţiunile de tratament sunt cardioversia chimică sau electrică, ablaţia cu cateter a fibrilaţiei atriale (adică, izolarea venei pulmonare) sau ablaţia joncţiunii atrioventriculare cu implant de stimulator cardiac.177 Toţi pacienţii cu fibrilaţie atrială persistentă sau paroxistică ar trebui să primească terapie anticoagulare, dacă nu există o contraindicaţie la warfarină.

În general, agenţii inotropi pozitivi nu trebuie utilizaţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică păstrată, deoarece aceşti agenţi pot afecta negativ energia miocardică, pot induce ischemie şi pot promova tahiaritmii. În studiul auxiliar DIG, adăugarea de digoxină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi o fracţie de ejecţie mai mare de 45% a avut tendinţa de a reduce obiectivul combinat de deces sau spitalizare din cauza agravării insuficienţei cardiace (raportul de risc, 0,82; IC 95%, 0,63 până la 1,07), dar nu a avut niciun efect asupra mortalităţii de toate cauzele.108.

Pacienţi cu cardiopatie ischemică

Există mai multe moduri în care boala cardiacă ischemică poate complica gestionarea insuficienţei cardiace. Simptomele anginei pectorale şi ischemiei miocardice sunt adesea dificil de distins de dispneea de efort şi oboseala asociate cu insuficienţa cardiacă. Cu toate

acestea, pacienţii care au ischemie miocardică necesită frecvent terapie anti-ischemică suplimentară pentru a maximiza starea clinică. Prin urmare, pe lângă tratamentul standard cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină, blocante j şi diuretice, aceşti pacienţi se pot îmbunătăţi în continuare prin adăugarea de nitraţi. Ranolazina, un inhibitor al curentului de sodiu cu inactivare lentă (INa), a fost, de asemenea, aprobată pentru tratamentul anginei pectorale cronice (vezi Anexa 1).178 Siguranţa şi eficacitatea ranolazinei nu au fost testate în insuficienţa cardiacă, dar există motive teoretice pentru a crede că inhibarea tardivă a INa ar putea îmbunătăţi eficienţa miocardică şi poate duce la beneficii funcţionale nedemonstrate, deşi acest lucru rămâne nedemonstrat.

Alţi pacienţi cu cardiopatie ischemică pot prezenta decompensări periodice care sunt declanşate de episoade de ischemie miocardică. Pe lângă farmacoterapia anti-ischemică, aceşti pacienţi pot beneficia de revascularizare coronariană, fie cu bypass coronarian, fie cu intervenţie coronariană percutanată. O consideraţie terapeutică importantă la aceşti pacienţi este prezenţa miocardului hibernant.180 Mulţi pacienţi vor experimenta o îmbunătăţire marcată a funcţiei ventriculare stângi după intervenţia chirurgicală de bypass, iar evaluarea viabilităţii miocardice pare a fi un instrument important în prezicerea pacienţilor care vor avea un răspuns favorabil181. cu ischemia care nu este susceptibilă de revascularizare directă, contrapulsarea externă îmbunătăţită (EECP) poate reduce angina şi poate îmbunătăţi toleranţa la efort şi calitatea vieţii; cu toate acestea, mecanismele responsabile pentru răspunsul terapeutic şi impactul asupra ratelor de morbiditate şi mortalitate pe termen lung rămân necunoscute.182 Pentru pacienţii selectaţi cu cardiomiopatie ischemică în stadiu terminal, transplantul cardiac poate fi opţiunea preferată (vezi capitolul 18).

Pacienţi cu boală valvulară cardiacă

Pacienţii cu boală valvulară regurgitante semnificativă reprezintă un alt subgrup de pacienţi dificil. Mulţi pacienţi cu dilataţie semnificativă a ventriculului stâng vor avea insuficienţă mitrală funcţională din cauza dilataţiei inelare. Alţi pacienţi vor avea patologie concomitentă a aparatului mitral din cauza antecedentelor de boală reumatică a inimii, degenerescenţă mixomatoasă sau cardiopatie ischemică şi disfuncţie a muşchilor papilari. Frecvent, utilizarea terapiei vasodilatatoare şi diuretice va reduce în mod adecvat volumul regurgitantului, rezultând o ameliorare hemodinamică şi simptomatică, care poate fi de lungă durată.183 În alte cazuri, în care anomaliile valvei mitrale sau ale aparatului subvalvular contribuie în primul rând la simptome şi disfuncţia ventriculară stângă, poate avea un beneficiu important repararea sau înlocuirea valvei. Cu toate acestea, nu există o metodă sigură pentru a distinge în mod consecvent acei pacienţi care vor beneficia de intervenţia chirurgicală a valvei mitrale de cei care prezintă o scădere progresivă a funcţiei ventriculare după intervenţia chirurgicală mitrală. Valvuloplastia mitrală a fost, de asemenea, efectuată în siguranţă la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi insuficienţă mitrală severă din cauza dilataţiei inelare, cu rezultate încurajatoare în studii necontrolate.184 Cu toate acestea, beneficiile pe termen lung ale reparaţiei valvei mitrale în

comparaţie cu terapia medicală la acest subgrup de pacienţi rămân nedovedite.101 Dispozitive noi pentru repararea valvei percutane sunt în curs de dezvoltare.185

Pacienţi cu diabet

În general, diabetul este prezent la 20% până la 30% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi există mai multe preocupări cu privire la tratamentul farmacologic al diabetului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Clasa de agenţi hipoglicemici orali tiazolidindionă (TZD) a câştigat popularitate pe scară largă pentru tratamentul rezistenţei la insulină datorită mai multor efecte auxiliare avantajoase asupra metabolismului lipidelor, funcţiei endoteliale vasculare şi citokinelor inflamatorii.186 Cu toate acestea, aceşti agenţi pot creşte retenţia de lichide şi pot exacerba simptomele insuficienţei cardiace. În general, TZD produc o creştere cu 6% până la 7% a volumului intravascular circulant şi o creştere în greutate de 2 până la 4 kg. Într-un studiu al pacienţilor diabetici cu insuficienţă cardiacă, iniţierea TZD a fost asociată cu o creştere cu 17% a retenţiei de lichide, aşa cum este definită de o creştere involuntară în greutate de 10 kilograme.187 Factorii de risc includ vârsta înaintată, hipertensiunea arterială şi boala cardiacă ischemică. Retenţia de lichide indusă de TZD este legată de doză şi exacerbată de utilizarea concomitentă de insulină. Edemul periferic mai degrabă decât cel central predomină şi, de obicei, se rezolvă la întreruperea medicamentului. Aceşti agenţi sunt contraindicaţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa funcţională III-IV NYHA şi trebuie utilizaţi cu precauţie în insuficienţa cardiacă uşoară.

Metformina este un alt sensibilizator oral de insulină popular. Conform prospectului, metformina este contraindicată la pacienţii cu „insuficienţă cardiacă care necesită terapie farmacologică" din cauza riscului de acidoză lactică.188 Deşi incidenţa globală a acidozei lactice care pune viaţa în pericol este scăzută, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente a atribuit un avertisment cutie neagră ca răspuns la rapoartele post-marketing de risc crescut în rândul pacienţilor cu hipoperfuzie cronică şi hipoperfuzie cronică. În ciuda alertelor de precauţie, o analiză a tiparelor de prescriere în rândul beneficiarilor Medicare spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă a raportat că aproape o pătrime dintre pacienţi au fost externaţi fie cu TZD, fie cu metformin.188 Având în vedere creşterea gradului de conştientizare a efectelor cardiovasculare benefice ale acestor agenţi atunci când sunt utilizaţi în populaţia generală, sunt necesare date suplimentare pentru a examina raportul risc-beneficiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Consideraţii de gen, rasă şi etnie

Cu câteva excepţii, negrii şi alte minorităţi rasiale şi femeile au fost subreprezentate în studiile controlate randomizate de noi tratamente pentru insuficienţa cardiacă. Cu toate acestea, majoritatea subgrupurilor şi meta-analizelor au arătat beneficii consistente ale terapiei standard într-o gamă largă de populaţii de pacienţi.66 Inhibitorii ECA, blocanţii receptorilor de angiotensină, blocanţii P şi spironolactona sunt la fel de eficiente la bărbaţi şi femei cu disfuncţie ventriculară stângă simptomatică, în timp ce datele despre digoxină au fost contradictorii. Într-o analiză post-hoc de subgrup a studiului DIG, Rathore şi asociaţii189 au descoperit că femeile care au fost randomizate pentru a lua digoxină au avut

o rată de mortalitate mai mare în comparaţie cu femeile care au primit placebo (33,1% faţă de 28,9%), un efect care nu a fost observat la bărbaţi. Analize suplimentare, totuşi, au sugerat că această interacţiune între tratament de gen poate fi atribuită unor concentraţii serice mai mari de digoxină la femei.113 Alte recomandări de tratament specifice femeilor cu insuficienţă cardiacă includ evitarea inhibitorilor ECA, blocanţii receptorilor de angiotensină şi Coumadin (warfarină) în timpul sarcinii şi exercitarea precauţiei în utilizarea chimioterapiei cardiotoxice (de exemplu, cancerul cu trastuzumab) Pentru bărbaţii cu insuficienţă cardiacă şi disfuncţie erectilă, utilizarea intermitentă a inhibitorilor PDE de tip 5 (de exemplu, sildenafil, vardenafil) pare sigură şi eficientă.190

Comparativ cu albii, negrii par să dezvolte insuficienţă cardiacă la o vârstă mai fragedă şi să aibă o progresie mai rapidă a simptomelor.191 Conştientizarea crescută a acestor diferenţe în epidemiologia insuficienţei cardiace a condus la un accent mai mare de către specialiştii în insuficienţă cardiacă în definirea celei mai eficiente terapii la negrii. Deşi analizele retrospective sugerează că persoanele de culoare cu hipertensiune arterială sau insuficienţă cardiacă au o eficacitate mai mică cu inhibitorii ECA, o meta-analiză actuală a demonstrat o reducere similară a mortalităţii la negri şi nenegri cu insuficienţă cardiacă66. 91 Excluzând rezultatele studiului BEST, Shekelle şi colegii66 au analizat datele stratificate în funcţie de rasă privind P-blocantele din studiile COPERNICUS, MERIT-HF şi US Carvedilol şi au descoperit că riscul relativ asupra efectului mortalităţii la pacienţii de culoare a fost de 0,67 (IC 95%, 0,36 până la 0,11). După cum sa discutat mai devreme, combinaţia de hidralazină şi dinitrat de izosorbid reduce ratele de morbiditate şi mortalitate la negrii autoidentificaţi cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă simptomatică şi este acum recomandată ca parte a terapiei standard, în plus faţă de inhibitorii ECA şi P-blocante.192

La fel ca negrii, hispanicii şi alte minorităţi etnice au primit puţină atenţie în studiile privind insuficienţa cardiacă. În absenţa datelor care să demonstreze lipsa eficacităţii sau toxicitatea excesivă, inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron, P-blocantele şi alţi agenţi farmacologici utilizaţi pentru tratarea insuficienţei cardiace trebuie prescrise conform indicaţiilor prezentate în acest capitol şi în ghidurile naţionale4,192.

Pacienţii cu miocardită

Cauzele de bază, patofiziologia, manifestările clinice şi evaluarea diagnostică a miocarditei sunt discutate în detaliu în capitolul 60 din HD7e şi alte recenzii.193 Pe scurt, miocardita este o boală rară pentru care mecanismele fiziopatologice nu sunt bine înţelese şi pentru care nu există o terapie „standard" sau dovedită de diagnostic. Se crede că miocardita primară este rezultatul efectelor imunologice virale şi post-virale asupra inimii,193 şi majoritatea terapiilor au vizat modularea răspunsului imun. Pentru pacienţii cu miocardită secundară, inflamaţia miocardului datorată unui agent cunoscut (de exemplu, Aspergillus, mycobacterium tuberculosis) se rezolvă frecvent cu tratamentul agentului cauzal.

Majoritatea pacienţilor cu miocardită au antecedente de boală virală acută, deşi, de obicei, există o întârziere între simptomele virale iniţiale şi apariţia simptomelor bolii musculare cardiace. Această întârziere depinde probabil de etiologia virală şi de răspunsul gazdei.

Adulţii cu miocardită fulminantă prezintă cea mai mică întârziere şi prezintă insuficienţă cardiacă severă.194 Rareori, pacienţii pot prezenta fenomene embolice, cum ar fi

ca infarct miocardic sau moarte subită. Deşi titrurile virale acute şi convalescente pot avea o oarecare valoare în determinarea cauzei cea mai probabilă a miocarditei, aceste teste sugerează doar o asociere şi nu stabilesc diagnosticul. Mai mult, studiile imagistice nucleare neinvazive cu anticorpi galiu sau antimiozină au rate fals-negative relativ ridicate şi sunt prea nespecifice pentru a fi utilizate în diagnostic.195 Diagnosticul de miocardită poate fi stabilit prin biopsie endomiocardică şi necesită dovezi ale leziunii miocitelor asociate cu un infiltrat de celule inflamatorii care nu este tipică afectării cardiace cauzate de ischemică. Din cauza erorii de prelevare, rata fals-negative a biopsiei endomiocardice pentru a diagnostica miocardita poate fi de până la 30% atunci când se obţin până la cinci probe.196

În prezent, nu există agenţi antivirali disponibili clinic pentru tratarea enterovirusurilor (coxsackievirusuri B şi A, echovirus şi adenovirus) care cauzează majoritatea cazurilor de miocardită primară. În plus, imunizarea pentru prevenirea miocarditei este imposibilă din cauza numărului mare de potenţiali agenţi cauzali. Deoarece se crede că majoritatea cazurilor de miocardită sunt mediate imun, agenţii imunosupresori au primit cea mai mare atenţie în căutarea unei terapii eficiente. Cu toate acestea, rezultatele studiilor controlate au fost dezamăgitoare.197-199

Rata şi gradul de îmbunătăţire a performanţei ventriculare care au fost observate în studiile necontrolate de terapie imunosupresoare au ridicat posibilitatea ca mulţi pacienţi cu miocardită să se recupereze spontan. Myocarditis Treatment Trial a fost un studiu prospectiv, randomizat, susţinut de National Institutes of Health, care a căutat să determine efectul terapiei imunosupresoare asupra funcţiei ventriculare stângi la pacienţii cu miocardită.198 Peste 2200 de pacienţi care s-au prezentat cu insuficienţă cardiacă cu o durată mai mică de 2 ani şi o fracţie de ejecţie mai mică de 5% biopsie cardiacă. Două sute de pacienţi (~10%) au avut miocardită dovedită prin biopsie, iar dintre aceştia, doar 111 au fost randomizaţi pentru a primi terapie convenţională singur sau combinată cu prednison şi fie ciclosporină, fie azatioprină. După 28 de săptămâni de terapie, fracţia medie de ejecţie a ventriculului stâng a crescut de la 25% la 34% în grupul în ansamblu, dar nu a diferit semnificativ între grupuri. În plus, nu a existat nicio diferenţă în supravieţuire cu rate generale de mortalitate la 1 şi 4 ani de 20% şi, respectiv, 56%. O altă terapie imunomodulatoare care a fost propusă pentru tratamentul miocarditei pe baza unor studii clinice preclinice şi necontrolate este imunoglobulina intravenoasă (IVIG).200 Cu toate acestea, un studiu controlat randomizat cu IgIV (2 g/kg) la 62 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de debut şi o fracţie de ejecţie de 40% sau mai puţine beneficii a eşuat. fracţia a crescut dramatic în grupul în ansamblu (de la 25% la 42%), iar prognosticul a fost excelent, cu o supravieţuire fără evenimente la 2 ani de 88%.

Pe baza acestor rezultate, multe centre de referinţă au devenit mai puţin agresive în efectuarea biopsiei endomiocardice pentru diagnosticarea miocarditei, având în vedere lipsa terapiei dovedite.201 În plus, există date care nu arată nicio diferenţă în supravieţuire între pacienţii cu miocardită şi cei cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică.202 Cu toate

acestea, în subgrupul de pacienţi cu compromis hemodinamic, care prezintă un compromis biocardic hemodinamic, confirmă diagnosticul miocarditei fulminante versus miocardita cu celule gigantice sau hipersensibilitatea poate avea implicatii prognostice si terapeutice importante. Adulţii cu miocardită limfocitară fulminantă răspund slab la terapia imunosupresoare, dar pot beneficia de un sprijin hemodinamic agresiv, inclusiv asistenţă cardiacă mecanică, ca o „punte" către recuperare.194 În schimb, pacienţii cu miocardită cu celule gigant au un prognostic prost şi ar trebui evaluaţi de urgenţă pentru asistenţă mecanică şi speranţă de a îmbunătăţi mecanismul de diagnostic şi transplantul20. strategii terapeutice pentru miocardită.204

DIRECŢII VITORIALE ÎN TERAPIA FARMACOLOGICĂ

Direcţiile viitoare pentru terapia insuficienţei cardiace includ noi antagonişti neurohormonali, modularea energiei miocardice şi tratamentul comorbidităţilor cum ar fi anemia şi hipertensiunea pulmonară (vezi Tabelul 14-9). Nivelurile plasmatice de arginină vasopresină sunt crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi pot contribui la progresia bolii prin stimularea receptorilor V1a şi V2, provocând vasoconstricţie şi respectiv retenţie de apă liberă.205 Administrarea pe termen scurt a antagoniştilor receptorilor de vasopresină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată îmbunătăţeşte hemodinamica şi fără efecte adverse ale debitului renal. funcţia.206,207 Efectul blocării cronice a receptorilor vasopresinei asupra rezultatelor clinice este în prezent testat în studii clinice controlate.208 Ca şi vasopresina, adenozina poate contribui la reglarea dezadaptativă a volumului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi renală coexistentă. Adenozina mediază vasoconstricţia intrarenală şi inhibarea feedback-ului tubulomerular prin stimularea receptorilor A1.209 În studiile pilot, antagoniştii selectivi ai receptorilor A1 prezintă efecte diuretice modeste, dar oferă potenţialul de a atenua înrăutăţirea indusă de diuretice a funcţiei renale.

O altă abordare neurohormonală nouă pentru gestionarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică decompensată este perfuzia ambulatorie intermitentă de peptide natriuretice.211 Deşi aceşti compuşi provoacă diureză şi natriureză modeste, îmbunătăţesc hemodinamica şi inhibă activarea neurohormonală acut, efectele lor pe termen lung asupra remodelării ventriculare şi progresiei bolii rămân nedovedite. În cele din urmă, modularea energiei miocardice se conturează, de asemenea, ca o nouă ţintă terapeutică în bolile cardiovasculare.179 Agenţii anti-anginosi precum trimetazidina şi ranolazina pot creşte performanţa cardiacă în insuficienţa cardiacă fără a depinde de modificările consumului de oxigen sau de îmbunătăţirea hemodinamicii.

Recunoaşterea şi tratamentul comorbidităţilor reprezintă, de asemenea, un accent major al investigaţiilor în curs de desfăşurare în insuficienţa cardiacă. Anemia este frecventă în insuficienţa cardiacă şi poate fi cauzată de creşterea volumului plasmatic sau de scăderea masei eritrocite.212 Factorii care contribuie includ malnutriţia cu deficit de fier, suprimarea măduvei osoase prin activarea citokinelor proinflamatorii şi boala cronică de rinichi. Anemia poate contribui la remodelarea ventriculară şi la progresia bolii prin stimularea activării neurohormonale şi citokinelor, promovarea hipertrofiei ventriculare stângi şi

exacerbarea ischemiei. Studiile pe termen scurt ale eritropoietinei au arătat că corectarea anemiei îmbunătăţeşte toleranţa la efort şi calitatea vieţii.213 Efectele agenţilor eritropoetici asupra ratelor morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă sunt în prezent testate într-un studiu amplu, controlat.

Ca şi anemia, hipertensiunea pulmonară secundară este frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată şi este asociată cu intoleranţa la efort şi cu rezultate adverse.214 Dereglarea tonusului vascular pulmonar şi remodelarea structurală sunt cauzate, parţial, de disfuncţia endotelială vasculară pulmonară care are ca rezultat o disponibilitate redusă de oxid nitric şi niveluri scăzute de guanosGMP-DE-monociclic. inhibitorii precum sildenafilul provoacă vasodilataţie pulmonară prin promovarea unui nivel îmbunătăţit şi susţinut de cGMP. La pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară, administrarea acută de sildenafil scade rezistenţa vasculară pulmonară şi creşte indicele cardiac.216 Efectele pe termen lung ale sildenafilului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi hipertensiune pulmonară secundară rămân de testat, deşi utilizarea intermitentă a inhibitorilor PDE-5 pare a fi sigură la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu disfuncţie erectilă. nitraţi organici pentru tratamentul bolii cardiace ischemice sau insuficienţei cardiace.

Referinţe

Asociaţia Americană a Inimii. Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral—Actualizare 2005. Dallas, Tex, Asociaţia Americană a Inimii, 2005.

Centers for Medicare & Medicaid Services: 2003 Data Compendium. 2005.

Adams KF, Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al: Caracteristicile şi rezultatele pacienţilor spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare şi observaţii preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J 2005; 149:209.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 actualizare ghid pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace în colaborare cu Societatea Americană de Insuficienţă cardiacă, în colaborare cu Colegiul American pentru Insuficienţă cardiacă, în colaborare cu The American College of Heart Failure): Transplantul de inimă şi plămâni: aprobat de Societatea Ritmului Inimii. Tiraj 2005;112:e154-e235.

Rivera DM, Lowes BD: Remodelarea moleculară în inima umană defectuoasă. Curr Heart Fail Rep 2005;2:5.

Konstam MA: Fiabilitatea remodelării ventriculare ca surogat pentru utilizare împreună cu rezultatele clinice în insuficienţa cardiacă. Am J Cardiol 2005;96:867.

McMurray JJ, Pfeffer MA: Insuficienţă cardiacă. Lancet 2005;365: 1877.

Schrier RW, Abraham WT: Hormoni şi hemodinamică în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 1999;341:577.

Cody RJ, Covit AB, Schaer GL şi colab.: Echilibrul de sodiu şi apă în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. J Clin Invest 1986; 77:1441.

Volpe M, Tritto C, DeLuca N, şi colab: Anomalii ale manipulării sodiului şi ale adaptărilor cardiovasculare în timpul dietei bogate în sare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară. Tiraj 1993;88: 1620.

Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA şi colab.: Reducerea modestă a sării reduce tensiunea arterială şi excreţia proteinelor din urină la hipertensivii de culoare: un studiu de control randomizat. Hipertensiune arterială 2005;46:308.

Jula A, Ronnemaa T, Tikkanen I, et al: Răspunsuri ale factorului natriuretic atrial la restricţia de sodiu pe termen lung în hipertensiunea uşoară până la moderată. J Intern Med 1992;231:521.

Colin RE, Castillo ML, Orea TA şi colab: Efectele unei intervenţii nutriţionale asupra compoziţiei corporale, a stării clinice şi a calităţii vieţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Nutrition 2004;20:890.

Neily JB, Toto KH, Gardner EB şi colab.: Factori potenţiali care contribuie la nerespectarea restricţiei alimentare de sodiu la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J 2002;143:29.

Brater DC: Terapie cu diuretice. N Engl J Med 1998;339:387.

Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR şi colab.: Răspunsul vasoconstrictor acut la furosemidul intravenos la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică: activarea axei neuroumorale. Ann Intern Med 1985;103:1.

Kubo SH, Clark M, Laragh JH, et al: Identificarea activităţii neurohormonale normale în insuficienţa cardiacă congestivă uşoară şi efectul stimulator al posturii verticale şi al diureticelor. Am J Cardiol 1987;60:1322.

Chen M, Schnermann J, Malvin RL şi colab.: Cursul de timp al stimulării ARN-ului mesager al reninei renale de către furosemid. Hipertensiune arterială 1993;21:36.

Lee WH, Packer M: Importanţa prognostică a concentraţiei serice de sodiu şi modificarea acesteia prin inhibarea enzimei de conversie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Circulation 1986;73:257.

Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J şi colab: Hormoni care reglează funcţia cardiovasculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă şi relaţia lor cu mortalitatea. Grupul de studiu al consensusului. Circulation 1990;82:1730.

Ellison DH: Baza fiziologică a sinergismului diuretic: rolul său în tratarea rezistenţei la diuretice. Ann Intern Med 1991; 114:886.

Ellison DH, Velazquez H, Wright FS: Adaptarea tubului contort distal al şobolanului: Efecte structurale şi funcţionale ale aportului alimentar de sare şi perfuziei diuretice cronice. J Clin Invest 1989;83:113.

Sanders GP, Mendes LA, Colucci WS şi colab.: Metode noninvazive pentru detectarea presiunii de umplere cardiacă ridicată pe partea stângă. J Card Fail 2000;6:157.

Steinhaus D, Reynolds DW, Gadler F şi colab: Experienţă de implant cu un monitor hemodinamic implantabil pentru gestionarea insuficienţei cardiace simptomatice. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:747.

Yu CM, Wang L, Chau E şi colab.: Monitorizarea impedanţei intratoracice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: corelaţia cu starea fluidelor şi fezabilitatea avertismentului timpuriu înainte de spitalizare. Tiraj 2005;112:841.

Givertz MM, Slawsky MT, Moraes DL şi colab.: Determinarea neinvazivă a presiunii arterei pulmonare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol 2001;87.

Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, şi colab: Relaţia dintre hipervolemie nerecunoscută în insuficienţa cardiacă cronică cu starea clinică, hemodinamică şi rezultatele pacientului. Am J Cardiol 2004;93:1254.

Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF şi colab.: Întreruperea terapiei diuretice cronice în insuficienţa cardiacă congestivă stabilă secundară bolii coronariene sau cardiomiopatiei dilatate idiopatice. Am J Cardiol 1994;73:881.

Vargo DL, Kramer WG, Black PK şi colab: Biodisponibilitatea, farmacocinetica şi farmacodinamia torsemidului şi furosemidului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Clin Pharmacol Ther 1995;57:601.

Dormans TP, Gerlag PG, Russel FG şi colab: Terapia diuretică combinată în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Drugs 1998;55:165.

Shlipak MG, Massie BM: Provocarea clinică a sindromului cardiorenal. Tiraj 2004;110:1514.

Nesto RW, Bell D, Bonow RO şi colab: Utilizarea tiazolidindionei, retenţia de lichide şi insuficienţa cardiacă congestivă: o declaraţie de consens de la Asociaţia Americană a Inimii şi Asociaţia Americană de Diabet. 7 octombrie 2003. Tiraj 2003; 108:2941.

Frampton JE, Scott LJ: Pregabalin: în tratamentul neuropatiei periferice diabetice dureroase. Drugs 2004;64:2813.

Anker SD, Negassa A, Coats AJ şi colab.: Importanţa prognostică a pierderii în greutate în insuficienţa cardiacă cronică şi efectul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: un studiu observaţional. Lancet 2003;361:1077.

Cohn JN, Franciosa JA: Terapia vasodilatatoare a insuficienţei cardiace: (prima din două părţi). N Engl J Med 1977;297:27.

Givertz MM: Manipularea sistemului renină-angiotensină. Tiraj 2001;104:e14.

Messerli FH, Weber MA, Brunner HR: Inhibarea receptorului de angiotensină II: un nou principiu terapeutic. Arch Intern Med 1996;156:1957.

Burnier M, Brunner HR: antagonişti ai receptorilor angiotensinei II. Lancet 2000;355:637.

Grupul de studiu CONSENSUS: Efectele enalaprilului asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă severă: Rezultatele studiului cooperativ de supravieţuire al enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429.

Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, şi colab: Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă cronică: Rezultatele unui studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor. N Engl J Med 1986;314:1547.

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S şi colab.: O comparaţie a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice. N Engl J Med 1991;325:303.

Investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii la pacienţii cu fracţii reduse de ejecţie a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă congestivă. N Engl J Med 1991;325:293.

Investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra mortalităţii şi dezvoltării insuficienţei cardiace la pacienţii asimptomatici cu fracţiuni de ejecţie ventriculare stângi reduse. N Engl J Med 1992;327:685.

Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW şi colab: Efecte comparative ale dozelor mici şi mari ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică. Tiraj 2000;100:2312.

Crozier I, Ikram H, Awan N şi colab.: Losartan în insuficienţa cardiacă: efecte hemodinamice şi tolerabilitate. Grupul de studiu hemodinamic Losartan. Circulation 1995;91:691.

Pitt B, Segal R, Martinez FA şi colab.: Studiu randomizat de losartan versus captopril la pacienţii de peste 65 de ani cu insuficienţă cardiacă (Evaluarea Losartanului în studiul pentru vârstnici, ELITE). Lancet 1997;349:747.

Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R şi colab.: Efectele losartanului versus captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: justificarea, designul şi caracteristicile iniţiale ale pacienţilor din Studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace Losartan - ELITE II. J Card Fail 1999;5:146.

Hamroff G, Katz SD, Mancini D şi colab.: Adăugarea blocării receptorului angiotensinei II la inhibarea maximă a enzimei de conversie a angiotensinei îmbunătăţeşte capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Tiraj 1999;99:990.

Cohn JN, Tognoni G, pentru Valsartan Heart Failure Trial Investigators: Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med 2001; 345:1667.

McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K şi colab.: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolica ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet 2003; 362:767.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S şi colab.: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi cu funcţie sistolica redusă a ventriculului stâng, intoleranţi la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 2003;362:772.

Pfeffer MA: Inhibitori ECA în infarctul miocardic acut: selecţia pacientului şi calendarul. Circulation 1998;97:2192.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace Investigatorii: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacientii cu risc crescut. N Engl J Med 2000;342:145.

Fox KM: Studiu european privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril în boala coronariană stabilă Investigatori: Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană stabilă: studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (studiul EUROPA). Lancet 2003;362:782.

Swedberg K, Held P, Kjekshus J, şi colab: Efectele administrării precoce a enalaprilului asupra mortalităţii la pacienţii cu infarct miocardic acut: Rezultatele noului studiu de supravieţuire al enalaprilului scandinav cooperativ II (CONSENS II).

N Engl J Med 1992;327:678.

Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B: Efectul zofenoprilului inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei asupra mortalităţii şi morbidităţii după infarctul miocardic anterior. Investigatorii studiului de supravieţuire a infarctului miocardic de evaluare pe termen lung (SMILE). N Engl J Med 1995;332:80.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ şi colab.: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 2003;349:1893.

Bello D, Shah NB, Edep ME, et al: Diferenţele auto-raportate între cardiologi şi specialiştii în insuficienţă cardiacă în managementul insuficienţei cardiace cronice. Am Heart J 1999; 138:100.

Philbin EF, Andreaou C, Rocco TA şi colab.: Modele de utilizare a inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei în insuficienţa cardiacă congestivă în două spitale comunitare. Am J Cardiol 1996; 77:832.

Cody RJ, Laragh JH: Utilizarea captoprilului pentru a estima activitatea renină-angiotensină-aldosteron în patofiziologia insuficienţei cardiace cronice. Am Heart J 1982;104:1184.

Packer M, Medina N, Yushak M: Relaţia dintre concentraţia de sodiu seric şi răspunsurile hemodinamice şi clinice la inhibarea enzimei de conversie cu captopril în insuficienţa cardiacă severă. J Am Coll Cardiol 1984;3:1035.

Barnett AH, Bain SC, Bouter P şi colab.: Blocarea receptorilor de angiotensină versus inhibarea enzimei de conversie în diabetul de tip 2 şi nefropatie. N Engl J Med 2004;351:1952.

Packer M: Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei prelungesc viata la pacientii cu insuficienta cardiaca tratati in practica clinica? J Am Coll Cardiol 1996;28:1323.

Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al: Dezvoltarea limitărilor circulator-renale la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei identifică pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă şi mortalitate precoce. J Am Coll Cardiol 2003;41:2029.

Garg R, Yusuf S: Prezentare generală a studiilor randomizate ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Grup de colaborare privind studiile cu inhibitori ai ECA. JAMA 1995;273:1450.

Shekelle PG, Rich MW, Morton SC şi colab.: Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi a beta-blocantelor în gestionarea disfuncţiei sistolice ventriculare stângi în funcţie de rasă, sex şi starea diabetică: o meta-analiză a studiilor clinice majore. J Am Coll Cardiol 2003;41:1529.

Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, et al: Îmbunătăţirea capacităţii de difuzare a membranei alveolo-capilare cu enalapril în insuficienţa cardiacă cronică şi efectul de contracarare al aspirinei. Tiraj 1997;95:1930.

Massie BM, Krol WF, Ammon SE şi colab: The Warfarin and Antiplatlet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): Raţionament, design şi caracteristicile iniţiale ale pacientului. J Card Fail 2004;10:101.

Cleland JG, Findlay I, Jafri S, şi colab: The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): Un studiu randomizat care compară strategiile antitrombotice pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Am Heart J 2004;148:157.

Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM şi colab.: Agenţi antiplachetari şi supravieţuire: o analiză de cohortă din studiul Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol 1998;31:419.

van Rijnsoever EW, Kwee-Zuiderwijk WJ, Feenstra J: Edemul angioneurotic atribuit utilizării losartanului. Arch Intern Med 1998;158:2063.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R şi colab.: Efectul losartanului în comparaţie cu captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace Losartan ELITE II. Lancet 2000;355:1582.

Bristow MR: Blocarea receptorilor beta-adrenergici în insuficienţa cardiacă cronică. Tiraj 2000;101:558.

Lopez BL, Christopher TA, Yue TL şi colab: Carvedilol, un nou medicament antihipertensiv blocant al receptorilor beta-adrenergici, protejează împotriva disfuncţiei endoteliale induse de radicali liberi. Pharmacology 1995;51:165.

Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF şi colab.: Nebivololul reduce stresul nitroxidativ şi restabileşte biodisponibilitatea oxidului nitric în endoteliul americanilor de culoare. Tiraj 2005;112:3795.

Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E şi colab.: Efectul blocării cronice a receptorilor beta-adrenergici în cardiomiopatia congestivă. Br Heart J 1975;37:1022.

Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, et al: Creşterea densităţii receptorilor Ş şi îmbunătăţirea răspunsului hemodinamic la stimularea catecolaminei în timpul terapiei pe termen lung cu metoprolol în insuficienţa cardiacă din cardiomiopatia dilatativă. Circulation 1989;79:483.

Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM: Ş-Blocker therapy in heart failure: Scientific review. JAMA 2002;287:883.

Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS şi colab.: Metoprolol CR/XL la pacienţii de sex feminin cu insuficienţă cardiacă: Analiza experienţei în studiul de intervenţie randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficienţa cardiacă (MERIT-HF). Tiraj 2002;105:1585.

Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS şi colab: Rasa şi răspunsul la blocarea adrenergică cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med 2001;344:1358.

Anchetatori şi comitete CIBIS: un studiu randomizat de beta-blocare în insuficienţa cardiacă. Studiul privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS). Circulation 1994;90:1765.

Investigatori şi comitete CIBIS II: Studiul II privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet 1999;353:9.

Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD şi colab.: Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al efectelor carvedilolului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă. Procesul PRECIS. Evaluarea prospectivă randomizată a carvedilolului asupra simptomelor şi exerciţiilor fizice. Circulation 1996;94:2793.

Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT şi colab.: Carvedilolul produce îmbunătăţiri legate de doză ale funcţiei ventriculare stângi şi ale supravieţuirii la subiecţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 1996;94:2807.

Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al: Carvedilol inhibă progresia clinică la pacienţii cu simptome uşoare de insuficienţă cardiacă: Grupul de studiu al insuficienţei cardiace din SUA. Tiraj 1996;94:2800.

Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea carvedilolului în insuficienţa cardiacă severă: Grupul de studiu al insuficienţei cardiace din US Carvedilol. J Card Fail 1997;3:173.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, şi colab.: Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: Grupul de studiu al insuficienţei cardiace din US Carvedilol. N Engl J Med 1996;334:1349.

Grupul de studiu MERIT-HF: Efectul metoprololului CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: Studiu randomizat de intervenţie cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001.

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B şi colab: Efectele metoprololului cu eliberare controlată asupra mortalităţii totale, a spitalizărilor şi a bunăstării la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: Studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Grupul de studiu MERIT-HF. JAMA 2000;283:1295.

Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS şi colab.: Metoprolol CR/XL la pacienţii de sex feminin cu insuficienţă cardiacă: Analiza experienţei în studiul de intervenţie randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficienţa cardiacă (MERIT-HF). Tiraj 2002;105:1585.

Evaluarea beta-blocantelor investigatorilor studiului de supravieţuire: un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med 2001;344:1659.

Packer M, Coats AJ, Fowler MB şi colab: Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med 2001; 344:1651.

Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al: Efectul carvedilolului asupra morbidităţii pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică severă: Rezultatele studiului de supravieţuire cumulativă prospectivă randomizată cu carvedilol (COPERNICUS). Tiraj 2002;106:

2194.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG şi colab.: Comparaţie între carvedilol şi metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet 2003;362:7.

Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS şi colab.: Iniţierea înainte de descărcare de gestiune a carvedilolului la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată: rezultate ale studiului Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF). J Am Coll Cardiol 2004; 43:1534.

Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE şi colab: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;292:2227.

Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, şi colab.: Timp de îmbunătăţire a funcţiei, masei şi geometriei ventriculului stâng la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă trataţi cu blocaj beta-adrenergic. J Am Coll Cardiol 1995;25:1154.

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ şi colab.: Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalităţii şi internării în spitale cardiovasculare la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215.

Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F şi colab.: Doza de metoprolol CR/XL şi rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: Analiza experienţei în studiul randomizat de intervenţie cu metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol 2002;40:491.

Metra M, Giubbini R, Nodari S şi colab.: Efecte diferenţiale ale beta-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o comparaţie prospectivă, randomizată, dublu-orb a efectelor pe termen lung ale metoprololului versus carvedilol. Tiraj 2000;102:546.

Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF şi colab.: Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă mitrală şi disfuncţie sistolica ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol 2005;45:381.

Hauptman PJ, Kelly RA: Digitalis. Circulaţie 1999;99:1265.

Gheorghiade M, Adams KF, Jr, Colucci WS: Digoxin in the management of cardiovascular disorders. Tiraj 2004; 109:2959.

Grupul de studiu german şi austriac Xamoterol: comparaţie dublu-orb controlată cu placebo a digoxinei şi xamoterolului în insuficienţa cardiacă cronică. Lancet 1988;1:489.

Grupul de cercetare multicentric Captopril-Digoxin: Efecte comparative ale terapiei cu captopril şi digoxină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată. JAMA 1988;259:539.

DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al: O comparaţie a milrinonei orale, digoxinei şi combinaţiei lor în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med 1989; 320:677.

van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Dunselman PH, et al: Studiu dublu-orb controlat cu placebo al ibopaminei şi digoxinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată: Rezultatele studiului multicentric cu ibopamină olandeză (DIMT). J Am Coll Cardiol 1993;22:1564.

Grupul de investigare Digitalis: Efectul digoxinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 1997;336:525.

Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE şi colab.: Studiu randomizat care evaluează efectul retragerii digoxinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică uşoară până la moderată: Rezultatele studiului PROVED. Grupul de anchetă PROVED. J Am Coll Cardiol 1993;22:955.

Packer M, Gheorghiade M, Young JB şi colab: Retragerea digoxinei de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Studiu RADIANCE. N Engl J Med 1993;329:1.

Moss AJ, Davis HT, Conard DL şi colab: Mortalitatea cardiacă asociată digitalice după infarctul miocardic. Circulation 1981;64:1150.

Rich MW: Terapia medicamentoasă a insuficienţei cardiace la vârstnici. Am J Geriatr Cardiol 2003;12:235.

Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al: Asocierea concentraţiei serice de digoxină şi a rezultatelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. JAMA 2003;289:871.

Adams KF, Jr, Patterson JH, Gattis WA şi colab.: Relaţia dintre concentraţia serică de digoxină şi mortalitatea şi morbiditatea la femei în studiul de grup de investigare digitalică: o analiză retrospectivă. J Am Coll Cardiol 2005;46:497.

Weinfeld MS, Drazner MH, Stevenson WG şi colab: Rezultatul timpuriu al iniţierii amiodaronei pentru fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant 2000;19:638.

Weber KT, Villarreal D: Terapia cu aldosteron şi antialdosteron în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Cardiol 1993;71:3A.

Struthers AD: Aldosteronul scapă în timpul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în insuficienţa cardiacă cronică. J Card Fail 1996;2:47.

Investigatorii RALES: Eficacitatea spironolactonei adăugate la un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei şi la un diuretic de ansă pentru insuficienţa cardiacă congestivă cronică severă (Studiul randomizat de evaluare a Aldactonei [RALES]). Am J Cardiol 1996;78:902.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, şi colab.: Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă: investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med 1999;341:709.

Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med 2003; 348:1309.

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS şi colab: Rate de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a Aldactonei. N Engl J Med 2004;351:543.

Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA: Complicaţiile utilizării inadecvate a spironolactonei în insuficienţa cardiacă: când un medicament vechi iese din linii directoare noi. J Am Coll Cardiol 2003;41:211.

Shah KB, Rao K, Sawyer R şi colab.: Adecvarea monitorizării de laborator la pacienţii trataţi cu spironolactonă pentru insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2005;46:845.

Carson P, Ziesche S, Johnson G şi colab.: Diferenţele rasiale în răspuns la terapia pentru insuficienţă cardiacă: Analiza studiilor cu insuficienţă cardiacă vasodilatatoare. Grupul de studiu privind vasodilatatorul-insuficienţă cardiacă. J Card Fail 1999;5:178.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab: Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049.

Hare JM: Echilibrul nitroso-redox în sistemul cardiovascular. N Engl J Med 2004;351:2112.

Munzel T, Kurz S, Rajagopalan S şi colab.: Hidralazina previne toleranţa la nitroglicerină prin inhibarea activării NADH oxidazei legate de membrană: o nouă acţiune pentru un medicament vechi. J Clin Invest 1996;98:1465.

Kahn DF, Duffy SJ, Tomasian D, et al: Efectele rasei negre asupra funcţiei vasului de rezistenţă la antebraţ. Hipertensiune arterială 2002; 40:195.

Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I şi colab: Disfuncţia endotelială vasculară şi riscul de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Tiraj 2005;111:310.

Bitar F, Akhter MW, Khan S şi colab.: Sondaj privind utilizarea nitraţilor organici pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive cronice în Statele Unite. Am J Cardiol 2004;94:1465.

de Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH: Eficacitatea şi siguranţa blocanţilor canalelor de calciu în insuficienţa cardiacă: Concentraţi-vă pe studiile recente cu dihidropiridine de a doua generaţie. Am Heart J 2000;139:185.

Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al: Efectul amlodipinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grupul de studiu prospectiv randomizat pentru evaluarea supravieţuirii amlodipinei. N Engl J Med 1996;335:1107.

Wijeysundera HC, Hansen MS, Stanton E şi colab.: Neurohormoni şi stresul oxidativ în cardiomiopatia nonischemică: Relaţia cu supravieţuirea şi efectul tratamentului cu amlodipină. Am Heart J 2003;146:291.

Cohn JN, Ziesche S, Smith R şi colab.: Efectul antagonistului de calciu felodipină ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu

enalapril: V-HeFT III. Grupul de studiu Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT). Circulation 1997;96:856.

Ofițeri și coordonatori ALLHAT pentru Grupul de Cercetare Colaborativă ALLHAT: Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs. diuretic: Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981.

Colucci WS, Wright RF, Braunwald E: Noi agenți inotropi pozitivi în tratamentul insuficienței cardiace congestive: Mecanisme de acțiune și evoluții clinice recente. N Engl J Med 1986;314:349.

Massie B, Bourassa M, DiBianco R și colab.: Administrarea orală pe termen lung a amrinonei pentru insuficiența cardiacă congestivă: Lipsa eficacității într-un studiu controlat multicentric. Tiraj 1985; 71:963.

Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al: Efectul milrinonei orale asupra mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare PROMISE. N Engl J Med 1991;325:1468.

Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH și colab: O creștere dependentă de doză a mortalității cu vesnarinonă în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă severă. Anchetatorii studiului cu vesnarinonă. N Engl J Med 1998;339:1810.

Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA și colab.: Studiu multicentric al enoximonei orale la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă moderată până la moderată: lipsa de beneficiu în comparație cu placebo. Grupul de studiu multicentric enoximone. Circulation 1990;82:774.

Lowes BD, Shakar SF, Metra M și colab.: Motivația și proiectarea programului de studii clinice cu enoximone. J Card Fail 2005;11:659.

Hershberger RE, Nauman D, Walker TL și colab: Procese de îngrijire și rezultate clinice ale suportului continuu în ambulatoriu cu inotropi (COSI) la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal refractar. J Card Fail 2003;9:180.

Investigatorii ESCAPE și coordonatorii studiului ESCAPE: Studiul de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA 2005;294:1625.

Lang CC, Hankins S, Hauff H și colab.: Morbiditatea și mortalitatea candidaților la transplant cardiac cu statutul UNOS 1B la domiciliu.

J Heart Lung Transplant 2003;22:419.

Ewy GA: Infuzii inotrope pentru insuficienţa cardiacă congestivă cronică: miracole medicale sau medicamente greşite? J Am Coll Cardiol 1999;33:572.

Packer M, Medina N, Yushak M: Limitările hemodinamice şi clinice ale terapiei inotrope pe termen lung cu amrinonă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Circulation 1984;70:1038.

Takkenberg JJ, Czer LS, Fishbein MC şi colab.: Miocardita eozinofilă la pacienţii care aşteaptă transplantul de inimă. Crit Care Med 2004;32:714.

Koniaris LS, Goldhaber SZ: Anticoagularea în cardiomiopatia dilatativă. J Am Coll Cardiol 1998;31:745.

Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM: Cardiomiopatie dilatată idiopatică: Analiza a 152 de pacienţi cu necropsie. Am J Cardiol 1987;60:1340.

Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER şi colab.: Istoria naturală a cardiomiopatiei dilatate idiopatice. Am J Cardiol 1981;847:525.

Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA şi colab: Soarta trombilor ventriculari stângi la pacienţii cu infarct miocardic la distanţă sau cardiomiopatie idiopatică. Tiraj 1988; 78:1388.

Loh E, Sutton MS, Wun CC şi colab.: Disfuncţie ventriculară şi riscul de accident vascular cerebral după infarctul miocardic. N Engl J Med 1997;336:251.

Al Khadra AS, Salem DN, Rand WM şi colab.: anticoagularea şi supravieţuirea cu warfarină: o analiză de cohortă din Studiile privind disfuncţia ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol 1998;31:749.

Parkash R, Maisel WH, Toca FM, et al: Fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă: Risc de mortalitate ridicat chiar dacă funcţia ventriculară este păstrată. Am Heart J 2005;150:701.

Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE şi colab.: Incidenţa evenimentelor tromboembolice în insuficienţa cardiacă congestivă. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Circulation 87:VI94, 1993.

Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, et al: Fracţia de ejecţie şi riscul de evenimente tromboembolice la pacienţii cu disfuncţie sistolica şi ritm sinusal: Dovezi pentru diferenţele de gen în studiile trialurilor de disfuncţie ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol 1997;29:1074.

Falk RH: O pledoarie pentru un studiu clinic de anticoagulare în cardiomiopatia dilatată. Am J Cardiol 1990;65:914.

Ellison KE, Stevenson WG, Sweeney MO, et al: Management of arhythmias in heart failure. Congest Heart Fail 2003;9:91.

Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW şi colab.: Diverse mecanisme de stop cardiac neaşteptat în insuficienţa cardiacă avansată. Circulation 1989;80:1675.

Gottlieb SS, Kukin ML, Medina N şi colab.: Efecte hemodinamice comparative ale procainamidei, tocainidei şi encainidei în insuficienţa cardiacă cronică severă. Tiraj 1990; 81:860.

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortalitatea şi morbiditatea la pacienţii care primesc encainidă, flecainidă sau placebo. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. N Engl J Med 1991;324:781.

Doval HC, Nul DR, Grancelli HO şi colab.: Studiu randomizat al amiodaronei cu doze mici în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) [vezi comentariile]. Lancet 1994;344:493.

Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG şi colab: Amiodarona la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi aritmie ventriculară asimptomatică. Trial de supravieţuire a terapiei antiaritmice în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med 1995; 333:77.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB şi colab.: Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med 2005;352:225.

Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, şi colab.: Conversia spontană şi menţinerea ritmului sinusal de către amiodaronă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială: Observaţii din studiul de supravieţuire a insuficienţei cardiace congestive a terapiei antiaritmice (CHF-STAT). Anchetatorii Departamentului pentru Afaceri Veteranilor CHF-STAT. Circulation 1998;98:2574.

Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN: Efecte proaritmice asociate cu amiodarona: o revizuire cu referire specială la tahicardia torsadei vârfurilor. Ann Intern Med 1994;121:529.

Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al: Efectul d-sotalolului asupra mortalităţii la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic recent şi la distanţă. Anchetatorii SWORD. Lancet 1996;348:7.

Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE şi colab.: Dofetilidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi disfuncţie ventriculară stângă. Investigaţii daneze privind aritmia şi mortalitatea pe grupul de studiu cu dofetilidă. N Engl J Med 1999;341:857.

Zile MR, Brutsaert DL: Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică: Partea I: Diagnostic, prognostic şi măsurători ale funcţiei diastolice. Tiraj 2002;105: 1387.

Lindenfeld J, Fiske KS, Stevens BR, et al: Vârsta, dar nu sexul, influenţează măsurarea fracţiei de ejecţie la pacienţii vârstnici internaţi pentru insuficienţă cardiacă. J Card Fail 2003;9:100.

Senni M, Redfield MM: Insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolică păstrată: O istorie naturală diferită? J Am Coll Cardiol 2001; 38:1277.

Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al: Prezentarea clinică, managementul şi rezultatele în spital ale pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată cu funcţie sistolica păstrată: un raport din baza de date a Registrului naţional de insuficienţă cardiacă decompensată acută (ADHERE). J Am Coll Cardiol 2006;47:76.

Zile MR, Brutsaert DL: Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică: Partea a II-a: Mecanisme cauzale şi tratament. Tiraj 2002;105:1503.

Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR şi colab.: Îmbunătăţirea indusă de verapamil în umplerea diastolică a ventriculului stâng şi toleranţa crescută la efort la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică: efecte pe termen scurt şi lung. Circulation 1985;72:853.

Maggioni AP, Latini R, Carson PE şi colab.: Valsartan reduce incidenţa fibrilaţiei atriale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: Rezultatele studiului Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005;149:548.

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP şi colab.: O comparaţie a controlului ratei şi controlului ritmului la pacienţii cu fibrilaţie atrială. N Engl J Med 2002;347:1825.

Stevenson WG, Stevenson LW: Fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă - încă cinci ani. N Engl J Med 2004;351:2437.

Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO şi colab.: Efectele ranolazinei cu atenolol, amlodipină sau diltiazem asupra toleranţei la efort şi frecvenţei anginei la pacienţii cu angină cronică severă: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;291:309.

Morrow DA, Givertz MM: Modularea energeticii miocardice: dovezi emergente pentru o ţintă terapeutică în bolile cardiovasculare. Tiraj 2005;112:3218.

Kloner RA, Bolli R, Marban E şi colab.: Implicaţii medicale şi celulare ale asomarii, hibernarii şi precondiţionării: un atelier NHLBI. Circulation 1998;97:1848.

Bourque JM, Velazquez EJ, Borges-Neto S, et al: Testarea viabilităţii radionuclidelor: ar trebui să afecteze strategia de tratament la pacienţii cu cardiomiopatie şi boală coronariană semnificativă? Am Heart J 2003;145:758.

Feldman AM, Silver MA, Francis GS şi colab.: Contrapulsarea externă îmbunătăţită îmbunătăţeşte toleranţa la efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol 2006;48:1198.

Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky-Fallick C şi colab.: Eficacitatea hemodinamică susţinută a terapiei adaptată pentru a reduce presiunile de umplere la supravieţuitorii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation 1997;96:1165.

Bach DS, Bolling SF: Îmbunătăţirea după corectarea insuficienţei mitrale secundare în cardiomiopatia în stadiu terminal cu anuloplastie mitrală. Am J Cardiol 1996;78:966.

Kaye DM, Byrne M, Alferness C şi colab.: Fezabilitatea şi eficacitatea pe termen scurt a reducerii inelare mitrale percutanate pentru terapia insuficienţei mitrale induse de insuficienţă cardiacă. Tiraj 2003;108:1795.

Inzucchi SE: Terapia antihiperglicemică orală pentru diabetul de tip 2: revizuire ştiinţifică. JAMA 2002;287:360.

Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ şi colab: Retenţia de lichide după iniţierea terapiei cu tiazolidindionă la pacienţii diabetici cu insuficienţă cardiacă cronică stabilită. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1394.

Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, et al: Metformină şi tiazolidindionă utilizate la pacienţii Medicare cu insuficienţă cardiacă. JAMA 2003;290:81.

Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM: Diferenţele bazate pe sex în efectul digoxinei pentru tratamentul insuficienţei cardiace. N Engl J Med 2002;347:1403.

Katz SD, Parker JD, Glasser DB şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa citratului de sildenafil la bărbaţii cu disfuncţie erectilă şi insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol 2005;95:36.

Yancy CW: Insuficienţă cardiacă la afro-americani. Am J Cardiol 2005;96:3i.

Heart Failure Society of America: Rezumat: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2006;12:10.

Kawai C: De la miocardită la cardiomiopatie: Mecanisme de inflamaţie şi moarte celulară: Învăţare din trecut pentru viitor. Tiraj 1999;99:1091.

McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH şi colab.: Rezultatul pe termen lung al miocarditei fulminante în comparaţie cu miocardita acută (nonfulminantă). N Engl J Med 2000;342:690.

Bouhour JB, Helias J, de Lajartre AY, et al: Detectarea miocarditei în timpul primului an după descoperirea unei cardiomiopatii dilatate prin biopsie endomiocardică şi scintigrafie miocardică cu galiu-67: studiu prospectiv multicentric francez pe 91 de pacienţi. Eur Heart J 1988;9:520.

Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD: Evaluarea probelor de biopsie endomiocardică postmortem de la 38 de pacienţi cu miocardită limfocitară: Implicaţii pentru rolul erorii de prelevare. Mayo Clin Proc 1989;64:1235.

Kereiakes DJ, Parmley WW: Miocardită şi cardiomiopatie. Am Heart J 1984;108:1318.

Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al: Un studiu clinic de terapie imunosupresoare pentru miocardită. Investigatorii studiului pentru tratamentul miocarditei. N Engl J Med 1995; 333:269.

McNamara DM, Holubkov R, Starling RC şi colab.: Studiu controlat al imunoglobulinei intravenoase în cardiomiopatia dilatată cu debut recent. Tiraj 2001;103:2254.

McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM şi colab.: Imunoglobulina intravenoasă în terapia miocarditei şi cardiomiopatiei acute. Circulation 1997;95:2476.

Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL: Abordarea diagnostică a pacientului cu cardiomiopatie: cui să biopsie. Am Heart J 2005;149:7.

Felker GM, Thompson RE, Hare JM şi colab.: Cauzele subiacente şi supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie iniţial inexplicabilă. N Engl J Med 2000;342:1077.

Cooper LT, Jr, Berry GJ, Shabetai R: Miocardita idiopatică cu celule gigantice: istorie naturală şi tratament. Grupul de studiu multicentric al miocarditei cu celule gigantice. N Engl J Med 1997;336:1860.

Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al: Terapia imunosupresoare pentru miocardita limfocitară activă: Profilul virologic şi imunologic al respondenţilor versus nonresponders. Tiraj 2003;107:857.

Goldsmith SR, Gheorghiade M: Antagonismul vasopresinei în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol 2005;46:1785.

Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH şi colab.: Efecte hemodinamice acute ale conivaptanului, un antagonist dublu al receptorilor de vasopresină V(1A) şi V(2), la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Tiraj 2001;104:2417.

Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al: Efectele tolvaptanului, un antagonist al vasopresinei, la pacienţii spitalizaţi cu agravare a insuficienţei cardiace: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;291:1963.

Gheorghiade M, Orlandi C, Burnett JC şi colab.: Motivaţia şi proiectarea studiului multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru a evalua eficacitatea antagonismului vasopresinei în insuficienţa cardiacă: studiu de rezultat cu Tolvaptan (EVEREST). J Card Fail 2005;11:260.

Thomson S, Bao D, Deng A şi colab.: Adenozina formată din 5'-nucleotidază mediază feedback-ul tubuloglomerular. J Clin Invest 2000;106:289.

Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al: BG9719 (CVT-124), un antagonist al receptorului de adenozină A1, protejează împotriva scăderii funcţiei renale observată cu terapia diuretică. Tiraj 2002;105:1348.

Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL şi colab.: Siguranţa şi fezabilitatea utilizării perfuziilor în serie de nesiritide pentru insuficienţa cardiacă într-un cadru ambulatoriu (din studiul FUSION I). Am J Cardiol 2004;94:595.

Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al: Anemia este asociată cu simptome mai grave, o afectare mai mare a capacităţii funcţionale şi o creştere semnificativă a mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1780.

Mancini DM, Katz SD, Lang CC şi colab: Efectul eritropoietinei asupra capacităţii de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică moderată până la severă. Tiraj 2003;107:294.

Cappola TP, Felker GM, Kao WH, et al: Hipertensiunea pulmonară şi riscul de deces în cardiomiopatie: Pacienţii cu miocardită prezintă un risc mai mare. Tiraj 2002;105:1663.

Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM: Hipertensiunea pulmonară secundară în insuficienţa cardiacă cronică: Rolul endoteliului în fiziopatologie şi management. Tiraj 2000;102:1718.

Michelakis E, Tymchak W, Lien D şi colab.: Sildenafilul oral este un vasodilatator pulmonar eficient şi specific la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară: comparaţie cu oxidul nitric inhalat. Tiraj 2002;105:2398.

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K şi colab.: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiune de ejecţie ventriculară stângă conservată: Trialul CHARM-Preserved. Lancet 2003;362:777.

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al: Efectul captoprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic: Rezultatele studiului de supravieţuire şi mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE.

N Engl J Med 1992;327:669.

Investigatorii studiului privind eficacitatea infarctului acut al ramiprilului (AIRE): Efectul ramiprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii supravieţuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice

de insuficienta cardiaca. Lancet 1993;342:821.

Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico: GISSI-3: Efectele lisinoprilului şi trinitratului de gliceril transdermic individual şi împreună asupra mortalităţii la 6 săptămâni şi a funcţiei ventriculare după infarct miocardic acut. Lancet 1994;343:1115.

Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE şi colab.: Un studiu clinic al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei trandolapril la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. Grupul de studiu pentru evaluarea cardiacă a trandolaprilului (TRACE). N Engl J Med 1995;333:1670.

ISIS-4 (Al patrulea studiu internaţional de supravieţuire a infarctului) Grup de colaborare: ISIS-4: un studiu factorial randomizat care evaluează captopril oral precoce, mononitrat oral şi sulfat de magneziu intravenos la 58.050 de pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut. Lancet 1995;345:669.

Investigatorii CAPRICORN: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: Studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 2001;357:1385.

Cohn JN, Johnson G: Insuficienţă cardiacă cu fracţie de ejecţie normală. Studiul V-HeFT. Grupul de studiu cooperativ al Administraţiei Veteranilor. Tiraj 1990;81:III48.

Ghali JK, Kadakia S, Bhatt A, et al: Supravieţuirea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolica conservată versus afectată: Implicaţia prognostică a tensiunii arteriale. Am Heart J 1992; 123:993.

McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, et al: Funcţia sistolice, ratele de readmisie şi supravieţuirea în rândul pacienţilor spitalizaţi consecutiv cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am Heart J 1997; 134:728.

Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ şi colab.: Insuficienţă cardiacă congestivă la subiecţii cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng normală versus redusă: Prevalenţa şi mortalitatea într-o cohortă bazată pe populaţie. J Am Coll Cardiol 1999;33:1948.

McAlister FA, Teo KK, Taher M, et al: Perspective în epidemiologia contemporană şi managementul ambulatoriu al insuficienţei cardiace congestive. Am Heart J 1999;138:87.

Philbin EF, Rocco TA, Jr, Lindenmuth NW şi colab: Insuficienţa cardiacă sistolica versus diastolică în practica comunitară: caracteristici clinice, rezultate şi utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Am J Med 2000;109:605.

Masoudi FA, Havranek EP, Smith G şi colab.: Sex, vârstă şi insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolica ventriculară stângă păstrată. J Am Coll Cardiol 2003;41:217.

Carson P, Massie BM, McKelvie R şi colab.: Studiul irbesartan în insuficienţa cardiacă cu funcţie sistolica păstrată (I-PRESERVE): Motivaţie şi design. J Card Fail 2005;11:576.

Cleland JG, Tendera M, Adamus J şi colab.: Perindopril pentru persoanele în vârstă cu insuficienţă cardiacă cronică: Studiul PEP-CHF. Anchetatorii PEP. Eur J Heart Fail 1999;1:211.

Pitt B, Rajagopalan S: Antagonişti ai receptorilor de aldosteron pentru insuficienţa cardiacă: starea actuală, indicaţii viitoare. Cleve Clin J Med 2006;73:257.

Capitolul 15

Dispozitive implantabile pentru managementul insuficienţei cardiace

William T. Abraham

CUPRINS CAPITOLUL

Defibrilatoare-cardiovertice implantabile în managementul insuficienţei cardiace 363

Indicaţii pentru implantarea profilactică de defibrilator cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă 365

Anomalii de conducere în insuficienţa cardiacă 366

Studii clinice de referinţă pentru terapia de resincronizare cardiacă 366

Indicaţii pentru terapia de resincronizare cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă 369

Direcţii viitoare ale terapiei de resincronizare cardiacă 369

Monitorizarea insuficienţei cardiace prin dispozitive implantabile 369

Direcţii viitoare în dispozitivele implantabile pentru managementul insuficienţei cardiace 370

Rezumatul 370

După decenii concentrate pe managementul farmacologic, anul 2001 a inaugurat o nouă eră a terapiilor cu dispozitive implantabile pentru gestionarea insuficienţei cardiace, cu aprobarea de către Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a primului dispozitiv de terapie de resincronizare cardiacă (CRT). Curând după aceea, au fost publicate studii randomizate controlate care au susţinut utilizarea de rutină a defibrilatoarelor cardioverter implantabile (ICD) şi a dispozitivelor combinate CRT-ICD în managementul insuficienţei cardiace (IC). Deşi ICD-urile au fost deja indicate pentru gestionarea stopului cardiac resuscitat, fibrilaţiei ventriculare şi tahicardiei ventriculare destabilizatoare hemodinamic la pacienţii cu IC, aceste studii mai noi au demonstrat reducerea mortalităţii prin utilizarea profilactică a unui ICD, mărind substanţial populaţia de pacienţi eligibili pentru un ICD. Până în 2005, dovezile care susţin utilizarea unui ICD sau CRT cu sau fără un defibrilator în gestionarea IC a fost suficient de puternică pentru a recomanda utilizarea acestor terapii la toţi pacienţii eligibili.1

Pe lângă beneficiile terapeutice ale CRT şi ICD-urilor, dispozitivele implantabile care monitorizează starea clinică şi/sau hemodinamica IC au fost dezvoltate şi sunt acum în curs de investigare. Un astfel de dispozitiv a fost recent aprobat de FDA. Folosind măsurarea impedanţei intratoracice, un dispozitiv CRT-ICD disponibil poate urmări modificările volumului lichidului intratoracic. Deşi utilitatea acestei măsurători este incomplet înţeleasă, constatările preliminare sugerează că modificările impedanţei intratoracice pot prezice episoade de agravare a IC şi oferă o oportunitate de a le preveni. Această strategie este acum investigată în studii mari controlate randomizate. O altă abordare investigaţională a gestionării IC este prin utilizarea sistemelor implantabile de monitorizare hemodinamică. Aceste sisteme permit gestionarea de zi cu zi a presiunilor de umplere ventriculară şi a altor parametri fiziologici, care nu sunt altfel disponibili pentru clinician. Rapoartele timpurii sugerează o oportunitate substanţială de a reduce ratele de morbiditate IC (de exemplu, episoade de agravare a IC care necesită spitalizare), cu utilizarea acestor dispozitive.

Acest capitol trece în revistă utilizarea ICD-urilor şi CRT pentru gestionarea IC, previzualizează promisiunea dispozitivelor implantabile de monitorizare a IC şi menţionează alte terapii cu dispozitive de investigaţie pentru IC.

CARDIOVERTERDEFIBRILATOARE IMPLANTABILE ÎN MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACA

Cardioverter-defibrilatoarele implantabile au fost aplicate iniţial supravieţuitorilor morţii subite cardiace (SCD) pentru a trata episoadele secundare de tahicardie ventriculară sau fibrilaţie ventriculară (a se vedea capitolul 21 pentru o discuţie completă despre utilizarea ICD în prevenirea secundară a MSC). Pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, fie de etiologie ischemică, fie neischemică, prezintă un risc crescut de MSC.2,3 MSC este principala cauză de mortalitate la pacienţii cu IC şi apare cu o rată de şase până la nouă ori mai mare decât cea observată în populaţia generală. Studiul de intervenţie randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă (MERIT-HF) a arătat că pacienţii cu simptome de clasa funcţională II sau III ale New York Heart Association (NYHA) mor cel mai frecvent ca urmare a MSC. În contrast, cauza majoră de deces la pacienţii de clasa IV în MERIT-HF a fost IC progresivă sau în stadiu terminal. Astfel, toţi pacienţii cu IC, cu excepţia celor mai bolnavi, sunt mai susceptibili de a muri brusc decât din cauza agravării IC.

Pe acest fond, o serie de studii au extins utilizarea ICD-urilor ca terapie profilactică la subiecţii cu risc (vezi Tabelele 21-3 şi 21-5).5-10 Aceste studii s-au concentrat în principal pe pacienţii cu boală coronariană (de obicei după infarct miocardic [IM]) şi/sau mai recent pe cei cu orice funcţie sistolica ventriculară stângă. În populaţia cu IC/disfuncţie ventriculară stângă, Trialul de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT) a fost

primul studiu de prevenţie primară care a arătat beneficiul implantării profilactice a ICD.5 Pacienţii cu risc ridicat (N = 196) cu infarct miocardic anterior, fracţie de ejecţie ventriculară stângă de 35% sau mai puţin, tahicardie ventriculară nesusţinută de 3 până la 30 de bătăi cu o rată >120/minut au fost supuşi testării electrofiziologice şi antiterapie

randomizată şi antiarritmică ICD. (în primul rând amiodarona). Comparativ cu terapia convenţională, braţul ICD a demonstrat o reducere impresionantă a mortalităţii de toate cauzele la 2 ani (15,8% faţă de 38,6%, P = 0,009). Cu toate acestea, semnificativ mai mulţi pacienţi din grupul ICD au primit tratament cu un blocant j, ceea ce a confundat rezultatele studiului.

MADIT a fost urmat de o serie de alte studii încurajatoare asupra pacienţilor cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă, cum ar fi studiul CABG-Patch şi studiul Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT). Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT).8,10 Deşi nu a putut demonstra o diferenţă semnificativă pentru obiectivul său principal, studiul privind implantarea de defibrilator profilactic la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică (DEFINITE) a contribuit, de asemenea, în mod substanţial la sarcina probei care susţine intervenţia profilactică a IHF99.

MADITII

MADIT II, un studiu controlat randomizat, a fost proiectat prospectiv şi alimentat pentru a evalua beneficiul de supravieţuire al ICD într-o populaţie de pacienţi post-IM cu fracţie de ejecţie redusă (<30%). Important, acest studiu nu a inclus markeri aritmici, cum ar fi tahicardia ventriculară nesusţinută sau inductibilă pentru includere. Un total de 1232 de pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu într-un raport de 3:2 pentru a primi un ICD (742 de pacienţi) sau terapie medicală convenţională (490 de pacienţi). Pe parcursul unei urmăriri medii de 20 de luni, ratele mortalităţii de toate cauzele au fost de 19,8% în braţul cu terapie convenţională şi de 14,2% în grupul ICD (reducerea riscului relativ de 31%, P = 0,016) (Fig. 15-1). Efectul terapiei cu ICD asupra supravieţuirii a fost similar în analizele de subgrup stratificate în funcţie de vârstă, sex, fracţie de ejecţie, clasa NYHA şi intervalul QRS. Mai mult, utilizarea j-blocantelor a fost de 72% la aceşti pacienţi şi a fost bine echilibrată între grupurile cu ICD şi cu terapie convenţională.

De remarcat, majoritatea pacienţilor înscrişi în MADIT II au fost clasificaţi în clasa II sau III NYHA. Pacienţii de clasa IV NYHA au fost excluşi, iar cohorta de clasa I NYHA a fost relativ mică. Fracţia medie de ejecţie a ventriculului stâng a fost de 23%. Aceste constatări sugerează că pacienţii cu IC cu simptome uşoare până la moderate şi reducerea moderată până la severă a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng pot beneficia cel mai mult de un ICD profilactic. Mai mult decât atât, spre deosebire de MADIT I, în care beneficiul de supravieţuire al terapiei ICD a fost observat timpuriu post-randomizare, beneficiul de supravieţuire observat în MADIT II a început la aproximativ 9 luni după implantarea dispozitivului. Autorii au sugerat că această diferenţă se poate datora unei populaţii cu risc mai scăzut înrolată în MADIT II, absenţei aritmiei ca stratificare a riscului pentru intrare şi/sau utilizării unui tratament medical mai agresiv. Indiferent de explicaţie, această observaţie poate fi importantă atunci când se ia în considerare momentul plasării dispozitivului la pacienţii eligibili.

DEFINITĂ

În timp ce MADIT II a înrolat exclusiv pacienţi post-IM cu o cauză ischemică de disfuncţie sistolică ventriculară stângă şi IC, studiul DEFINITE a fost primul studiu randomizat de terapie de prevenţie primară cu ICD la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică. cu toate acestea, a existat puţin consens cu privire la managementul riscului de MSC la astfel de pacienţi. Acest lucru se poate datora, parţial, limitărilor în evaluarea obiectivă a riscului, în sensul că nicio procedură de testare invazivă sau neinvazivă nu s-a dovedit să determine cu exactitate care pacient cu IC nonischemică este probabil să moară brusc. De asemenea, au întunecat imaginea şi observaţiile mai vechi care sugerau că administrarea profilactică a unui agent antiaritmic, amiodarona, ar putea prelungi supravieţuirea la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică.11

Studiul DEFINITE a fost o evaluare prospectivă a 458 de pacienţi cu cardiomiopatie dilatată neischemică. Criteriile de intrare au inclus o fracţie de ejecţie <35%, antecedente de IC simptomatică şi prezenţa aritmiilor ambientale definite ca un episod de tahicardie ventriculară nesusţinută sau cel puţin zece contracţii ventriculare premature pe o perioadă de 24 de ore la monitorizare electrocardiografică ambulatorie continuă. Pacienţii (N = 229) au fost randomizaţi în mod egal pentru fiecare braţ al studiului pentru a primi fie un ICD şi terapie medicală standard, fie numai terapie medicală standard. Conformitatea cu terapia medicală a fost excelentă şi a inclus un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I) în 86% din cohortă şi un j-blocant în 85%. Pacienţii au fost urmăriţi pentru o medie de 29,0 ± 14,4 luni cu un obiectiv primar de mortalitate de toate cauzele.

Au fost raportate 68 de decese în studiul DEFINITE, 28 în grupul ICD şi 40 în grupul cu terapie standard. Implantarea unui ICD a condus la o reducere nesemnificativă de 35% a decesului din orice cauză (hazard ratio, 0,65; 95% CI, 0,40 la 1,06; P = 0,08) şi a redus semnificativ riscul de moarte subită cu un remarcabil 80% (hazard ratio, 0,20; 0,70% la IC, 0,07; 0,006). În subgrupul de pacienţi din clasa III NYHA, mortalitatea de toate cauzele a fost semnificativ scăzută în braţul ICD (raportul de risc, 0,37, IC 95% 0,15 până la 0,90; P = 0,02).

Deşi acest studiu a fost insuficient şi nu a atins o semnificaţie statistică în ceea ce priveşte obiectivul primar al mortalităţii de toate cauzele pentru întreaga cohortă randomizată, rezultatele au demonstrat o tendinţă puternică către un avantaj de supravieţuire pentru pacienţii care au primit un ICD. Este de menţionat că reducerea mortalităţii de toate cauzele observată în DEFINITE a fost de 35%, valoare care este izbitor de similară cu reducerea de 31% a riscului relativ observată în populaţia ischemică studiată în MADIT II. Puterea statistică a DEFINITE a fost afectată de o rată scăzută a SCD în ambele grupuri, care poate fi legată de utilizarea agresivă a ACE-I şi a blocajului j în acest studiu.

SCD-HeFT

Rezultatele studiului SCD-HeFT au fost publicate în 2005 şi au avut un impact substanţial asupra practicii curente şi a ghidurilor de rambursare pentru ICD-uri. (35% sau mai puţin, medie aproximativ 25%) din etiologia ischemică sau nonischemică au fost eligibile pentru studiu. SCD-HeFT a fost un studiu cu trei braţe, care compară tratamentul cu un ICD cu

amiodarona şi placebo. Astfel, SCD-HeFT a abordat cel puţin două aspecte importante în managementul IC: (1) dacă terapia empirică cu amiodarona a salvat sau nu vieţi la pacienţii cu IC din clasele II şi III NYHA bine trataţi fără indicaţie aritmică pentru medicament şi (2) dacă un ICD profilactic a salvat vieţi la astfel de pacienţi cu IC sau nu dintr-o cauză ischemică sau non-ischemică.

În SCD-HeFT, pacienţii au primit terapie standard pentru IC, dacă a fost tolerată, care a inclus un ACE-I sau un blocant al receptorilor de angiotensină în 85%, un j-blocant în 69% şi antagonişti de aldosteron în 19%, compatibil cu recomandările ghidurilor la momentul efectuării studiului. Urmărirea mediană a fost de 45,5 luni. Foarte important, cohorta a fost împărţită în mod egal între cauzele ischemice şi nonischemice ale IC, permiţând să se facă o analiză importantă de subgrup a acestor cohorte.

Ratele de mortalitate în grupurile cu ICD, amiodaronă şi placebo au fost de 17,1%, 24% şi, respectiv, 22,3% la 3 ani şi 28,9%, 34,1% şi, respectiv, 35,9% la 5 ani. ICD a fost asociat cu o reducere semnificativă statistic cu 23% a mortalităţii de toate cauzele în comparaţie cu placebo (raportul de risc 0,77; 97,5% CI, 0,62 până la 0,96, P = 0,007). Rezultatele amiodaronei nu au fost semnificativ diferite faţă de placebo în toate subgrupele (raportul de risc 1,06; IC 97,5%, 0,86 până la 1,30). Grade similare de beneficiu au fost observate la pacienţii cu IC ischemică (reducerea mortalităţii cu 21%) şi nonischemică (reducerea mortalităţii cu 27%), confirmând astfel constatările MADIT II şi, respectiv, DEFINITE. Studiul SCD-HeFT oferă cele mai solide dovezi până în prezent care susţin utilizarea profilactică a ICD-urilor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică din clasele II şi III NYHA de aproape orice cauză.

INDICAŢII PENTRU IMPLANTARE CARDIOVERTER-DEFIBRILATOR PROFILACTIC ÎN INIMA

PACIENŢI EŞECUT

Pe baza acestor studii, indicaţia pentru un ICD a fost extinsă la pacienţii cu IC din clasele II şi III NYHA cu fracţie de ejecţie redusă (vezi capitolul 21). Ghidurile ACC/AHA HF din 2005 promovează indicaţii de clasa I pentru utilizarea unui ICD ca prevenire primară a mortalităţii de orice cauză la pacienţii de clase II şi III NYHA bine trataţi, cu o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng de 30% sau mai puţin şi cardiomiopatie fie ischemică, fie neischemică. Raţionamentul din spatele acestor indicaţii separate decurge din faptul că MADIT II şi SCD-HeFT au folosit criterii diferite de fracţie de ejecţie pentru înscriere. În orice caz, pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă moderată până la severă şi IC clasa II sau III NYHA trebuie să primească un ICD, cu excepţia cazului în care există circumstanţe atenuante sau o contraindicaţie pentru implantarea sau utilizarea acestui dispozitiv. În acest sens, ghidurile ACC/AHA califică faptul că candidaţii ICD ar trebui să aibă o aşteptare rezonabilă de supravieţuire cu o stare funcţională bună pentru mai mult de 1 an, iar Centrele pentru Serviciile Medicare şi Medicaid necesită aşteptarea a 3 luni după revascularizarea chirurgicală sau percutanată.

Consideraţii practice în terapia ICD

Înainte de implantarea ICD, pacienţii trebuie să aibă o înţelegere aprofundată a riscurilor şi beneficiilor terapiei cu dispozitive, inclusiv necesitatea unei urmăriri de rutină şi a testării pragului de defibrilare şi a morbidităţii asociate cu şocuri ICD adecvate şi inadecvate. Pacienţii ar trebui să înțeleagă că s-a demonstrat că un ICD prelungeşte supraviețuirea, dar nu va îmbunătăți simptomele IC sau nu va încetini progresia bolii. De asemenea, trebuie explicat pacientului şi familiei că funcţia de defibrilator a unui dispozitiv implantabil poate fi dezactivată ca parte a îngrijirii la sfârşitul vieţii. Întrebările referitoare la exerciţii fizice, conducere, telefoane celulare şi securitatea aeroportului, printre altele, ar trebui anticipate şi abordate în avans.

Managementul complicaţiilor după implantarea ICD este discutat în Capitolul 21. Monitorizarea sângerării sau infecţiei este esenţială în perioada post-implant timpurie, deşi însămânţarea dispozitivului dintr-o sursă infecţioasă la distanţă poate avea loc în orice moment. Pentru pacienţii care dezvoltă aritmii ventriculare noi sau recurente care provoacă şocuri ICD frecvente, opţiunile terapeutice includ medicamente antiaritmice precum amiodarona sau mexiletina, ablaţia pe cateter a tahicardiei ventriculare sau, în cazuri selectate, luarea în considerare a asistenţei cardiace mecanice sau a transplantului. La pacienţii cu boală cardiacă ischemică, apariţia tahicardiei ventriculare polimorfe care duce la şocuri ICD ar trebui să justifice reevaluarea pentru ischemie. Pacienţii care dezvoltă anxietate semnificativă legată de şocurile ICD pot beneficia de terapie anxiolitică şi/sau trimitere către un terapeut sau un grup de sprijin. În cele din urmă, este important să ne amintim că ICD-urile pot agrava IC ca urmare a asincroniei mecanice induse de stimularea ventriculului drept.

ANORMALITATI DE CONDUCȚIE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

O serie de anomalii de conducere sunt observate în cadrul IC cronică. Aproximativ o treime dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică au o durată QRS > 120 msec, care este cel mai frecvent văzută ca un bloc de ramură stângă (BBB).13,14 Astfel de întârzieri de conducere produc umplerea ventriculară suboptimă, o reducere a contractilităţii ventriculare stângi, durata prelungită a insuficienţei mitrale şi manifestările paradoxale ale peretelui septului815-1. anomaliile de conducere ventriculară au fost denumite asincronie ventriculară, în special pentru că septul şi peretele liber ventricular stâng nu se mai contractă într-un mod normal aproape simultan. Această situaţie reduce capacitatea inimii în deficienţă de a ejecta sânge şi a fost asociată cu o mortalitate crescută la pacienţii cu IC.19-22.

La mijlocul anilor 1990, aplicarea terapiilor de stimulare pentru a depăşi asincronia ventriculară a început să fie explorată. În special, stimularea biventriculară sincronizată atrială – cunoscută acum ca terapie de resincronizare cardiacă sau CRT – a apărut ca cea mai promiţătoare abordare pentru tratamentul disincroniei ventriculare. O serie de studii au confirmat beneficiile CRT la pacienţii cu IC din clasele funcţionale III şi IV NYHA cu asincronie ventriculară şi au condus la o recomandare puternică contemporană pentru utilizarea acestei terapii.1

Prima aplicare a stimularii biventriculare sincrone atriale a fost efectuata de Cazeau si colegii23 care au folosit stimularea cu patru camere la un barbat de 54 de ani cu IC de clasa IV NYHA si tulburari semnificative de conducere atrio-ventriculara si ventriculara. Sondele de stimulare transvenoasă standard au fost plasate în atriul drept şi ventriculul drept. Atriul stâng a fost stimulat de o derivaţie plasată în sinusul coronar, în timp ce ventriculul stâng a fost stimulat de o derivaţie epicardică situată pe peretele liber ventricular stâng. După 6 săptămâni de stimulare, starea clinică a pacientului s-a îmbunătăţit semnificativ, cu o scădere în greutate de 17 kg şi o dispariţie a edemului periferic. Clasa sa funcţională s-a îmbunătăţit remarcabil până la clasa II NYHA. Astfel de experienţe anecdotice favorabile au condus la iniţierea unor mici studii pentru a evalua efectele acute ale stimularii biventriculare asupra hemodinamicii sistemice. Aceste studii au oferit o dovadă suplimentară a conceptului că CRT ar putea inversa consecinţele dăunătoare ale asincroniei ventriculare.17,24 Au urmat în curând mai multe studii pentru a evalua în continuare efectele acute şi pe termen lung ale stimularii biventriculare în IC.25-33 Rezultatele au fost la fel de încurajatoare, pacienţii prezentând o îmbunătăţire constantă a funcţiei de efort, a calităţii vieţii, a nivelului de toleranţă şi a calităţii NY. debitul cardiac. Odată cu apariţia unei abordări transvenoase, mai degrabă decât a unei abordări epicardice pentru stimularea biventriculară, au fost posibile studii observaţionale şi controlate randomizate la scară mai largă ale CRT.

TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ TERAPIE CLINICE DE REPERĂ

spitalizări în timpul terapiei active de resincronizare. Cohorta de fibrilaţie atrială evaluată în MUSTIC a demonstrat îmbunătăţiri similare, deşi amploarea beneficiului a fost puţin mai mică.

MIRACOL

MIRACLE a fost primul studiu clinic prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat în paralel, conceput pentru a evalua meritele CRT şi pentru a elucida în continuare mecanismele potenţiale de acţiune ale CRT. Obiectivele secundare au inclus evaluări ale unui răspuns clinic compus, performanţă la efort cardiopulmonar, niveluri de neurohormon şi citokine, durata QRS, structura şi funcţia cardiacă (determinate prin ecocardiografie) şi o varietate de măsuri de agravare a IC şi morbiditate şi mortalitate combinată.

Studiul MIRACLE a fost realizat între 1998 şi 2000. Pacienţii (N = 453) cu simptome moderate până la severe de IC asociate cu o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng <35% şi o durată QRS de cel puţin 130 msec au fost randomizaţi (dublu-orb) la grupul de resincronizare cardiacă (n = 2258) (n = 2258) (n = 2258) luni, în timp ce terapia convenţională pentru IC a fost menţinută.37 În comparaţie cu grupul de control, pacienţii randomizaţi la CRT au demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a scorului calităţii vieţii (-18,0 faţă de -9,0 puncte, P = 0,001), distanţă de mers pe jos de 6 minute (+39 faţă de +10 metri, P = 0,005, clasa funcţională NY, 0,005, clasa funcţională NY 0,0, 0,0, 0,001). 0,001), timpul de exerciţiu pe banda de alergare (+81 faţă de +19 sec, P = 0,001), Vo2 maxim (+1,1 faţă de 0,1 ml/kg/min, P <0,01) şi fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (+4,6% faţă de -

0,2%, P <0,001)-2 (Fig. Pacienţii randomizaţi la CRT au demonstrat o îmbunătăţire extrem de semnificativă a criteriului final al răspunsului clinic IC compozit în comparaţie cu subiecţii de control, sugerând o îmbunătăţire generală a stării clinice a IC. În plus, în comparaţie cu grupul de control, mai puţini pacienţi din grupul CRT au necesitat spitalizare (8% faţă de 15%) sau medicamente intravenoase (7% şi 15%) pentru tratamentul agravării IC (ambele P < 0,05). În grupul de resincronizare, reducerea cu 50% a spitalizării a fost însoţită de o reducere semnificativă a duratei şederii, rezultând o scădere cu 77% a numărului total de zile spitalizate pe parcursul a 6 luni comparativ cu grupul de control. Limitarea majoră a terapiei a fost cauzată de implantarea nereuşită a dispozitivului la 8% dintre pacienţi. Rezultatele acestui studiu au condus la aprobarea de către FDA a sistemului InSync în august 2001, primul sistem CRT aprobat în SUA, permiţând introducerea CRT în practica clinică.

Studiul MIRACLE a oferit, de asemenea, dovezi convingătoare care susţin apariţia remodelării ventriculare stângi inverse cu CRT cronică. În studiul MIRACLE, ecocardiograme Doppler în serie au fost obţinute la momentul iniţial, la 3 şi la 6 luni, la un subgrup de 323 de pacienţi.44 Terapia de resincronizare cardiacă timp de 6 luni a fost asociată cu scăderea volumelor telediastolice şi telesistolice (ambele P < 0,001), scăderea masei ventriculare stângi (fracţia de ejecţie <P) 0,001), a redus fluxul sanguin regurgitant mitral (P < 0,001) şi a îmbunătăţit indicele de performanţă miocardică (P < 0,001) în comparaţie cu martorii. Aceste efecte sunt similare cu cele observate cu blocarea Ş în IC, dar au fost observate în MIRACLE la pacienţii care au primit deja terapie cu blocant P.

MIRACLE ICD

Studiul MIRACLE ICD a fost conceput pentru a fi aproape identic cu studiul MIRACLE. MIRACLE ICD a fost un studiu clinic prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat în paralel, menit să evalueze siguranţa şi eficacitatea unui sistem combinat CRT-ICD la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată (fracţiunea de ejecţie a ventriculului stâng <35%, dimensiunea diastolică a terminalului ventriculului stâng > 55 mm, dimensiunea ventriculară IVQRSHA, clasa III sau IVQRSHA) > 130 msec), şi o indicaţie pentru un ICD. Măsurile primare şi secundare de eficacitate au fost în esenţă aceleaşi cu cele care au fost evaluate în studiul MIRACLE, dar au inclus şi măsuri ale funcţiei ICD (inclusiv eficacitatea terapiei antitahicardice cu stimulare biventriculară).

Din 369 de pacienţi care au primit dispozitive şi au fost randomizaţi, 182 au fost martori (ICD activ, CRT inactiv) şi 187 au fost în grupul de resincronizare (ICD activ, CRT activ). La 6 luni, pacienţii alocaţi la CRT activ au avut o îmbunătăţire mai mare a scorului median al calităţii vieţii (-17,5 faţă de -11,0, P = 0,02) şi a clasei funcţionale (-1 faţă de 0, P = 0,007) decât controlul, dar nu au fost diferiţi de controlul în ceea ce priveşte modificarea distanţei parcurse în 6 minute (55 m3, P = 5,3 m, p = 0,007). consumul a crescut cu 1,1 ml/kg/min în grupul de resincronizare, faţă de 0,1 ml/kg/min la controale (P = 0,04), iar durata exerciţiului pe banda de alergare a crescut cu 56 de secunde în grupul CRT şi a scăzut cu 11 secunde la controale (P = 0,0006). Amploarea îmbunătăţirii a fost comparabilă cu cea observată în studiul MIRACLE, sugerând că pacienţii cu IC cu indicaţie ICD beneficiază la fel

de mult de terapia de resincronizare cardiacă ca acei pacienţi fără indicaţie pentru un ICD. Dispozitivul combinat CRT-ICD utilizat în acest studiu a fost aprobat în iunie 2002 de FDA pentru utilizare la pacienţii cu IC sistolice de clase III şi IV NYHA cu asincronie ventriculară şi indicaţie ICD.

CONTAK CD

Studiul CONTAK CD a înrolat 581 de pacienţi cu IC simptomatică cu asincronie ventriculară şi tahiaritmii ventriculare maligne, toţi candidaţi pentru un ICD.39 În urma încercărilor de implantare nereuşite şi a retragerilor, 490 de pacienţi au fost disponibili pentru analiză. Studiul nu şi-a îndeplinit obiectivul principal de reducere a progresiei bolii, definit de un obiectiv compozit de spitalizare IC, mortalitate de toate cauzele şi aritmie ventriculară care necesită terapii cu defibrilator, deşi tendinţele au fost într-o direcţie care favorizează îmbunătăţirea rezultatelor cu CRT. Cu toate acestea, studiul CONTAK CD a arătat îmbunătăţiri semnificative statistic ale absorbţiei maxime de oxigen şi ale calităţii vieţii în grupul de resincronizare în comparaţie cu subiecţii de control, deşi calitatea vieţii a fost îmbunătăţită numai la pacienţii din clasele III şi IV NYHA fără bloc de ramură dreaptă. Dimensiunile ventricularului stâng au fost, de asemenea, reduse şi fracţiile de ejecţie ale ventriculului stâng au crescut - aşa cum sa observat în alte studii de CRT. Foarte important, îmbunătăţirea observată în consumul maxim de oxigen cu resincronizarea cardiacă a fost din nou comparabilă cu cea observată în studiul MIRACLE. Îmbunătăţiri ale clasei funcţionale NYHA nu au fost observate în acest studiu. Dispozitivul CONTAK CD a fost aprobat în mai 2002 de FDA pentru utilizare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică de clase III şi IV NYHA cu asincronie ventriculară şi indicaţie ICD.

COMPANIE

Început la începutul anului 2000, COMPANION a fost un studiu clinic multicentric, prospectiv, randomizat, controlat, conceput pentru a compara terapia medicamentoasă în monoterapie cu terapia medicamentoasă în combinaţie cu resincronizare cardiacă la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă, IVCD, IC clasa III sau IV NYHA şi nicio indicaţie pentru un dispozitiv43,44. Alocare 1:2:2: Grupul 1 (308 pacienţi) a primit numai îngrijire medicală optimă, grupul II (617 pacienţi) a primit îngrijiri medicale optime şi Guidant CONTAK TR (generator de puls biventricular), iar grupul III (595 pacienţi) a primit îngrijiri medicale optime şi CONTAK CD (dispozitiv combinat HF/bradicardie/tahicardie). Obiectivul principal al studiului COMPANION a fost un compus al mortalităţii de toate cauzele şi spitalizării de toate cauzele, măsurat ca timp până la primul eveniment, începând de la momentul randomizării. Obiectivele secundare au inclus mortalitatea de toate cauzele şi o varietate de măsuri ale morbidităţii cardiovasculare. În comparaţie cu terapia medicală optimă în monoterapie, obiectivul final combinat al mortalităţii sau spitalizării IC a fost redus cu 35% pentru pacienţii cărora li sa administrat CRT şi cu 40% pentru pacienţii cărora li sa administrat CRT-ICD (ambele $P < 0,001$). Doar pentru obiectivul final al mortalităţii, pacienţii cu CRT au avut o reducere a riscului cu 24% ($P = 0,060$), iar pacienţii cu CRT-ICD au prezentat o reducere a riscului de 36% ($P < 0,003$), în comparaţie cu terapia medicală optimă. COMPANION a confirmat rezultatele studiilor anterioare ale terapiei de

resincronizare în îmbunătățirea simptomelor, toleranţei la efort şi a calităţii vieţii la pacienţii cu IC cu disincronie ventriculară. În plus, COMPANION a arătat – pentru prima dată – impactul CRT-ICD în reducerea mortalităţii de toate cauzele.

CARE-HF

Studiul Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) a fost conceput pentru a evalua efectele terapiei de resincronizare fără ICD asupra ratelor de morbiditate şi mortalitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA şi disincronie ventriculară. asincronia definită ca o durată QRS > 150 msec sau o durată QRS între 120 msec şi 150 msec cu dovezi ecocardiografice de asincronie au fost înrolaţi în acest studiu randomizat, neorb, controlat şi urmărit în medie pentru o medie de 29 de luni.41 plus terapia de resincronizare. Riscul de deces din orice cauză sau spitalizare neplanificată pentru un eveniment cardiac major, obiectivul principal analizat ca timp până la primul eveniment, a fost redus semnificativ cu 37% în grupul de tratament comparativ cu subiecţii de control (raportul de risc, 0,63; IC 95%, 0,51 până la 0,77; P <0,001). În grupul CRT, 82 de pacienţi (20%) au murit în timpul urmăririi, comparativ cu 120 de pacienţi (30%) din grupul medical, producând o reducere semnificativă de 36% a mortalităţii de toate cauzele cu terapia de resincronizare (raport de risc, 0,64; IC 95%, 0,48 până la 0,85; P < 0,1052; .. ..). Terapia de resincronizare a redus, de asemenea, semnificativ riscul de spitalizare neplanificată pentru un eveniment cardiac major cu 39%, mortalitatea de orice cauză plus spitalizarea IC cu 46% şi spitalizarea IC cu 52%.

INDICAŢII PENTRU TERAPIA DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ LA PACIENŢII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACA

Ghidurile 2005 ACC/AHA HF propun o indicaţie de clasa I pentru CRT.1 Pacienţii cu o fracţie de ejecţie ventriculară stângă <35%, ritm sinusal normal şi simptome de clasa funcţională III NYHA sau clasa IV ambulatorie, în ciuda terapiei medicale optime recomandate, şi care au disincronie ventriculară fără a fi contraindicaţi. În prezent, ghidul defineşte asincronia ventriculară ca o durată QRS de cel puţin 120 msec. Cu toate acestea, ecocardiografia pare a fi o modalitate promiţătoare de a defini asincronia ventriculară în viitor, astfel încât o definiţie mai nouă a disincroniei ventriculare poate prevala în cele din urmă.

DIRECŢII VITORIALE ALE TERAPIEI DE RESINCRONIZARE CARDIACĂ

Există mai multe probleme nerezolvate legate de terapia de resincronizare cardiacă în IC. În ciuda utilizării pe scară largă a CRT, sunt necesare progrese suplimentare în tehnologia dispozitivelor şi a plumbului. La până la 10% dintre pacienţi, plasarea percutanată a derivaţiei VS nu poate fi efectuată din cauza eşecului canulării venei cardiace. În plus,

procedurile de implant pot fi complicate de disecţia sinusului coronarian şi poate apărea o funcţionare defectuoasă sau dislocarea tardivă a derivaţiei. Pacienţii selectaţi sunt îndrumaţi pentru plasarea chirurgicală a derivaţiei VS epicardice, dar rezultatele nu sunt bine descrise. Sistemele de plumb mai noi şi procedurile chirurgicale minim invazive sunt în curs de dezvoltare şi vor fi necesare studii randomizate pentru a determina siguranţa şi eficacitatea acestor noi tehnici.

Deşi ghidurile actuale recomandă CRT pentru o gamă largă de pacienţi cu IC moderată până la severă şi fracţie de ejecţie redusă, rămân mai multe populaţii cu IC la care beneficiile CRT rămân neclare. Datele din studiul MIRACLE ICD II au arătat că pacienţii cu IC clasa II NYHA şi o indicaţie pentru un ICD au prezentat remodelare ventriculară inversă cu CRT, dar beneficiile funcţionale au fost mai puţin clare.45 Rolul CRT la pacienţii cu disfuncţie asimptomatică a VS, precum şi cei cu IC uşoară, este în prezent testat în studii controlate randomizate. Studiile mai mici sugerează, de asemenea, un beneficiu al CRT la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau după trecerea de la stimularea ventriculară dreaptă la stimularea biventriculară, dar sunt necesare mai multe date înainte de a se putea face recomandări puternice. Sunt, de asemenea, în desfăşurare studii pentru a determina rolul CRT la pacienţii cu durata normală a QRS, dar cu asincronie ventriculară documentată prin ecocardiografie. În prezent, CRT nu este recomandată pacienţilor cu IC instabilă sau refractară. Sunt necesare investigaţii suplimentare pentru a identifica acele variabile care prezic răspunsuri structurale şi funcţionale la CRT.46

MONITORIZAREA INSUFICIENTEI CARDIACA PRIN DISPOZITIVE IMPLANTABILE

Fie ca dispozitive de sine stătătoare, fie combinate cu dispozitive CRT şi ICD, tehnologiile de monitorizare implantabile sunt aplicate rapid la gestionarea HF. Dispozitivele implantabile pot oferi o mulţime de informaţii fiziologice despre starea clinică a pacienţilor cu IC, iar utilizarea acestor informaţii poate îmbunătăţi rezultatele IC. De exemplu, multe dispozitive implantabile CRT şi ICD pot furniza informaţii despre ritmul şi ritmul cardiac atrial, ritmul şi ritmul cardiac ventricular, nivelul activităţii pacientului şi variabilitatea ritmului cardiac (HRV), iar un număr tot mai mare de dispozitive CRT-ICD implantabile aprobate de FDA pot urmări, de asemenea, modificările impedanţei intratoracice. Prin monitorizarea tendinţelor unor astfel de parametri, este posibil să se prevadă episoade de agravare a IC.

Pacienţii cu IC sunt încurajaţi să rămână activi şi să se angajeze în exerciţii fizice regulate, cum ar fi mersul pe jos. Tendinţa de activitate înregistrată de multe dispozitive implantabile oferă o înregistrare obiectivă a numărului de ore pe zi în care pacienţii sunt activi fizic. Astfel, raportul de activitate poate servi ca un instrument util de predare şi de întărire atât pentru pacient, cât şi pentru familie cu privire la importanţa şi nivelul de activitate. Deoarece intoleranţa la efort este un semn distinctiv al agravării IC, o scădere a nivelului măsurat de activitate a pacientului poate oferi un indiciu pentru progresia sau decompensarea bolii. Această măsurătoare poate fi privită ca fiind complementară istoricului pacientului şi, poate, ca mai obiectivă. Valoarea predictivă a modificărilor măsurate în mod obiectiv ale nivelului de activitate al pacientului este în prezent în curs de

investigare. Până în prezent, rapoartele anecdotice sugerează că o reducere a nivelului de activitate măsurat al pacientului precede decompensarea evidentă a IC.

Adamson şi colaboratorii47 au evaluat utilitatea următoarelor modificări ale HRV ca marker al stării clinice a IC. HRV reflectă echilibrul dintre activitatea sistemului nervos simpatic şi parasimpatic din inimă, cu o scădere a HRV servind ca un semn al creşterii tonusului simpatic şi al scăderii tonusului parasimpatic.48 Această analiză a arătat că HRV a scăzut în zilele până la săptămânile care au precedat o spitalizare pentru agravarea IC, sugerând astfel că scăderea HF47 nu poate schimba în mod continuu compensarea HF47. HRV monitorizat poate fi predictiv pentru agravarea IC este atractiv, deoarece se potriveşte bine cu înţelegerea noastră a mecanismelor care conduc la agravarea IC sau progresia bolii IC - în special activarea sistemului nervos simpatic.

Capacitatea dispozitivelor implantabile de a monitoriza starea lichidului se bazează în prezent pe monitorizarea modificărilor impedanţei intratoracice. Impedanţa electrică poate fi determinată între generator şi cablul ICD care se află în ventriculul drept. În esenţă, impedanţa electrică este măsurată peste plămân, de la vârful conductorului până la generator (Fig. 15-4). Deoarece apa conduce electricitatea mai bine decât aerul, creşterea apei pulmonare este asociată cu o scădere a impedanţei electrice. Folosind această tehnică, impedanţa electrică este evaluată de mai multe ori pe parcursul zilei şi apoi reprezentată pe un grafic. Pragurile de volum de lichid pot fi ajustate de către clinician în funcţie de simptomele pacientului şi revizuite pentru a determina starea volumului. Evaluarea clinică a modificărilor impedanţei intratoracice şi-a arătat capacitatea de a prezice spitalizările pentru IC decompensată cu 10 până la 14 zile înainte de eveniment.49 Provocarea pentru clinicieni este să ştie cum să reacţioneze la aceste informaţii, mai ales în absenţa semnelor sau simptomelor de congestie. Evaluarea ulterioară a monitorizării fluidelor intratoracice şi a efectelor sale asupra rezultatelor IC este în curs de investigare.

O nouă generaţie de dispozitive de monitorizare implantabile şi mai sofisticate este în curs de investigare. Aceste dispozitive permit evaluarea continuă sau intermitentă a hemodinamicii,

Figura 15-4 Diagramă care prezintă conceptul care stă la baza monitorizării impedanţei intratoracice în insuficienţa cardiacă. Un curent electric este trecut de la vârful derivaţiei ventriculare drepte către „bidon” (adică, generator). Se poate măsura impedanţa la fluxul de electricitate prin plămân. Creşterea apei pulmonare este asociată cu o scădere a impedanţei, în timp ce o scădere a apei pulmonare este văzută ca o creştere a impedanţei intratoracice.

concentrat în general pe măsurarea directă sau estimarea presiunii de umplere pe partea stângă. Unul dintre aceste sisteme implantabile de monitorizare hemodinamică a fost supus unei evaluări ample în studiile clinice; s-a dovedit a fi sigur, pentru a oferi o estimare precisă a presiunii de umplere a ventriculului stâng şi pentru a reduce numărul de

evenimente IC care se agravează.50-52 Acest sistem permite evaluarea continuă a hemodinamicii şi furnizează aceste informaţii clinicianului printr-un site web securizat. Alte sisteme permit pacienţilor să-şi gestioneze singuri presiunea de umplere a ventriculului stâng în acelaşi mod în care diabeticii îşi auto-gestionează nivelul de glucoză prin utilizarea unui glucometru. Potenţialul acestor dispozitive de a revoluţiona gestionarea HF este substanţial, dar rămâne în curs de investigare.

DIRECŢII VITORIALE ÎN DISPOZITIVE IMPLANTABILE PENTRU MANAGEMENTUL INSUFICIENŢEI CARDIACA

O varietate de alte dispozitive implantabile sunt în curs de evaluare pentru gestionarea IC. În multe privinţe, ne aflăm acum într-o „era dispozitivelor" pentru gestionarea bolii. O abordare promiţătoare este modularea contractilităţii cardiace sau CCM.53 Acest dispozitiv implantabil furnizează un impuls electric intermitent către inimă în timpul perioadei refractare absolute a ventriculului. Deşi mecanismul de acţiune al acestei terapii investigaţionale este incomplet înţeles, acesta poate fi considerat ca o formă de condiţionare electrică a inimii prin care modificările mediate electric în manipularea calciului miocitelor îmbunătăţesc contractilitatea. Această îmbunătăţire a contractilităţii apare în asociere cu o reducere a consumului miocardic de oxigen, sugerând o eficienţă îmbunătăţită a inimii.54 Această relaţie favorabilă între contractilitatea miocardică şi muncă a fost asociată cu rezultate îmbunătăţite pentru alte terapii pentru IC, cum ar fi CRT. Un studiu controlat randomizat pe scară largă a CCM este în curs de desfăşurare. Alte dispozitive HF implantabile sunt în evaluări preclinice şi clinice timpurii.

REZUMAT

Terapia de resincronizare cardiacă oferă o nouă abordare terapeutică pentru tratarea pacienţilor cu asincronie ventriculară şi IC moderată până la severă. Experienţa substanţială sugerează că este sigur şi eficient, cu pacienţii care prezintă o îmbunătăţire semnificativă a simptomelor clinice şi măsuri multiple ale stării funcţionale, capacităţii de efort şi rezultatelor. Efectele benefice ale CRT asupra structurii şi funcţiei ventriculare au fost, de asemenea, demonstrate în mai multe studii clinice. Implantarea profilactică a unui ICD este acum de beneficii dovedite la pacienţii cu IC, cel puţin la cei cu boală de clase II şi III NYHA. Tehnologiile de monitorizare implantabile promit să ne îmbunătăţească capacitatea de a evita episoadele de decompensare a IC şi pot îmbunătăţi istoria naturală a bolii. Alte dispozitive experimentale pot adăuga beneficii incrementale la tratamentul IC.

Referinţe

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 Actualizare ghid pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult-articol rezumat. Circulation 2005;112:1825-52 si J Am Coll Cardiol 2005;46:1116-43.

Uretsky B, Sheahan R: Prevenirea primară a morţii subite cardiace în insuficienţa cardiacă: va fi soluţia şocantă? J Am Coll Cardiol 1997;30:1589-97.

Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA: Prevenirea morţii subite la pacienţii cu disfuncţie ventriculară avansată. Circulation 1993;88:2953-61.

Grupul de studiu MERIT-HF: Efectele Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă cronică: Studiu randomizat de intervenţie cu Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS şi colab., pentru investigatorii studiului privind implantarea defibrilatorului automat multicentric: Supravieţuirea îmbunătăţită cu un defibrilator implantat la pacienţii cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. N Engl J Med 1996;335:1933-40.

Bigger JT: Utilizarea profilactică a defibrilatoarelor cardiace implantate la pacienţii cu risc crescut de aritmie ventriculară după intervenţia chirurgicală de bypass de arteră coronariană. N Engl J Med 1997;337:1569-75.

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD şi colab.: pentru investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută: un studiu randomizat privind prevenirea morţii subite la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 1999;341:1882-90.

Moss AJ, Zareba W, Hall J şi colab., pentru investigatorii studiului II privind implantarea defibrilatorului automat multicentric: implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţiune de ejecţie redusă. N Engl J Med 2002;346:877-83.

Kadish A, Dyer A, Daubert JP şi colab: Implantarea defibrilatorului profilactic la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. N Engl J Med 2004;350:2151-7.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB şi colab.: Amiodarona sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med 2005;352:225-37.

Doval HC, Nul DR, Grancelli HO şi colab.: Studiu randomizat al amiodaronei cu doze mici în insuficienţa cardiacă congestivă severă. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet 1994;344:489-90.

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA şi colab.: Efectul advers al stimularii ventriculare asupra insuficienţei cardiace şi fibrilaţiei atriale în rândul pacienţilor cu durată QRS iniţială normală într-un studiu clinic de terapie cu stimulator cardiac pentru disfuncţia nodului sinusal. Circulation 2003;107:2932-7.

Farwell D, Patel NR, Hall A, et al: Câte persoane cu insuficienţă cardiacă sunt potrivite pentru resincronizarea biventriculară? Eur Heart J 2000;21:1246-50.

Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM şi colab.: Dezvoltarea şi validarea prospectivă a unui index clinic pentru a prezice supravieţuirea la pacienţii ambulatori trimişi pentru evaluarea transplantului cardiac. Circulation 1997;95:2660-7.

Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG: Efectele activării anormale asupra cursului de timp al pulsului presiunii ventriculare stângi în cardiomiopatia dilatată. Br Heart J 1992;68:403-7.

Littmann L, Symanski JD: Implicaţiile hemodinamice ale blocului de ramură stângă. J Electrocardiol 2000;33(Suppl): 115-21.

Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK şi colab: Efectele acute ale stimularii ventriculare intraoperatorii cu mai multe locaţii asupra funcţiei ventriculare stângi şi a secvenţei de activare/contracţie la pacienţii cu funcţie ventriculară deprimată. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:13-21.

Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW şi colab.: Anomalii de contracţie ventriculară în cardiomiopatia dilatată: Efectul stimularii biventriculare pentru a corecta asincronia interventriculară.

J Am Coll Cardiol 2000;35:1221-7.

Xaio HB, Roy C, Fujimoto S şi colab.: Istoria naturală a conducerii anormale şi relaţia sa cu prognosticul la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată. Int J Cardiol 1996;53:163-70.

Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML şi colab: Factori care influenţează mortalitatea pe un an a cardiomiopatiei dilatative. Am J Cardiol 1984;54:147-52.

Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M şi colab.: Întârzierea conducerii intraventriculare: un marker de prognostic în insuficienţa cardiacă cronică. Int J Cardiol 1999;70:171-8.

Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL: Prognosticul pe termen lung al pacientilor care se prezinta la camera de urgenta cu insuficienta cardiaca congestiva decompensata. Can J Cardiol 1994;10:543-7.

Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al: Pacing-ul cu patru camere în cardiomiopatia dilatată. PACE 1994;17:1974-9.

Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS: Efecte hemodinamice acute ale stimularii atrio-biventriculare la om. Ann Thorac Surg 1995;59:294-300.

Cazeau S, Ritter P, Lazarus A şi colab.: Pacing multisite for endstage heart failure: Early experience. Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:1748-57.

Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al: Evaluarea diferitelor locuri de stimulare ventriculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă: Rezultatele unui studiu hemodinamic acut. Circulation 1997;96: 3273-7.

Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, şi colab: Efecte hemodinamice acute ale stimularii DDD biventriculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol 1998;32:1825-31.

Kass DA, Chen CH, Curry C şi colab: Îmbunătăţirea mecanicii ventriculare stângi din stimularea VDD acută la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată şi întârziere a conducerii ventriculare. Circulation 1999;99:1567-73.

Gras D, Mabo P, Tang T şi colab.: Pacing multisite ca tratament suplimentar al insuficienţei cardiace congestive: rezultate preliminare ale studiului Medtronic Inc. InSync. Pacing Clin Electrophysiol 1998;21:2249-55.

Auricchio A, Stellbrink C, Sack S şi colab.: Studiu The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF): Raţiune, proiectare şi obiective ale unui studiu prospectiv multicentric randomizat. Am J Cardiol 1999;83:130D-5D.

Auricchio A, Stellbrink C, Block M şi colab., pentru Grupul de studiu al terapiilor de stimulare pentru insuficienţa cardiacă congestivă: Efectul camerei de stimulare şi al întârzierii atrioventriculare asupra funcţiei sistolice acute a pacienţilor stimulaţi cu insuficienţă cardiacă congestivă. Tiraj 1999;99:2993-3001.

Auricchio A, Klein H, Spinelli J: Stimularea insuficienţei cardiace: Selecţia pacienţilor, tehnici şi beneficii. Eu J Heart Fail 1999;1:275-9.

Gras D, Leclercq C, Tang A şi colab: Terapia de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă avansată, studiul clinic multicentric InSync. Eur J Heart Fail 2002;4 311-20.

Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al., pentru Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Anchetatorii studiului: Efectele stimularii biventriculare multisite la pacientii cu insuficienta cardiaca si intarziere de conducere intraventriculara. N Engl J Med 2001;344:873-80.

Leclercq C, Walker S, Linde C şi colab: Efecte comparative ale stimularii permanente biventriculare şi univentriculare drepte la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu fibrilaţie atrială cronică. Eur Heart J 2002;23:1780-7.

Abraham WT, în numele anchetatorilor şi coordonatorilor evaluării clinice randomizate Multicenter InSync (MIRACLE): justificarea şi proiectarea unui studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: Evaluarea clinică randomizată Multicenter InSync (MIRACLE). J Card Fail 2000;6:369-80.

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL şi colab., pentru investigatorii şi coordonatorii Evaluării clinice aleatorii multicentre InSync (MIRACLE): Studiu controlat dublu-orb, randomizat, de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med 2002;346:1845-53.

Young JB, Abraham WT, Smith AL şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea terapiei combinate de resincronizare cardiacă şi defibrilarea cardioversiei implantabile la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. Studiul multicentric InSync ICD de evaluare clinică randomizată (MIRACLE ICD). JAMA 2003;289:2685-94.

Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK şi colab.: Terapia de resincronizare cardiacă pentru tratamentul insuficienţei cardiace la pacienţii cu întârziere a conducerii intraventriculare şi tahiaritmii ventriculare maligne. J Am Coll Cardiol 2003;42: 1454-9.

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E şi colab., în numele Comitetului de conducere al studiului CARE-HF şi anchetatorilor: Studiul CARE-HF (Cardiac REsynchronisation in Heart Failure study): justificare, proiectare şi obiective. Eur J Heart Fail 2001;3:481-9

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, şi colab., pentru Resincronizarea cardiacă-Insuficienţă cardiacă (CARE-HF) Anchetatorii studiului: Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 2005; 352:1539-49.

Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA, pentru Comitetul de conducere COMPANION şi investigatorii clinici COMPANION: Managementul insuficienţei cardiace folosind dispozitive implantabile pentru resincronizare ventriculară: comparaţie între terapia medicală, stimularea şi defibrilarea în studiul insuficienţei cardiace cronice (COMPANION). J Card Fail 2000;6:276-85.

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al: Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficienţa cardiacă cronică avansată. N Engl J Med 2004;350:2140-50.

St. John-Sutton MG, Plappert T, Abraham WT şi colab.: Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra dimensiunii şi funcţiei ventriculului stâng în insuficienţa cardiacă cronică. Tiraj 2003;107: 1985-90.

Abraham WT, Young JB, Leon AR şi colab.: Efectele resincronizării cardiace asupra progresiei bolii la pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă, o indicaţie pentru un defibrilator cardioverter implantabil şi insuficienţă cardiacă cronică uşor simptomatică. Circulation 2004;110:2864-8.

Yu CM, Wing-Hong FJ, Zhang O şi colab.: Înţelegerea nonrespondenţilor terapiei de resincronizare cardiacă - perspective actuale şi viitoare. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16: 1117-24.

Adamson P, Smith A, Abraham W şi colab: Evaluare autonomă continuă la pacientul cu insuficienţă cardiacă simptomatică. Circulation 2004;110:2389-94.

Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al: Studiu prospectiv al variabilităţii ritmului cardiac şi al mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică. Circulation 1998;98:1510-6.

Yu CM, Wang L, Chau E şi colab.: Monitorizarea impedanţei intratoracice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: corelaţia cu starea fluidelor şi fezabilitatea avertismentului timpuriu înainte de spitalizare. Tiraj 2005;112:841-8.

Magalski A, Adamson P, Gadler F şi colab.: Măsurători continue ambulatorii ale presiunii inimii drepte cu un monitor hemodinamic implantabil: un studiu de urmărire multicentric de 12 luni al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică. J Card Fail 2002;8: 63-70.

Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F şi colab.: Hemodinamica ventriculară dreaptă în curs de insuficienţă cardiacă: Valoarea clinică a măsurătorilor derivate dintr-un sistem de monitorizare implantabil. J Am Coll Cardiol 2003;41:565-71.

Bourge RC, Abraham WT, Aaron M, et al: Rezultatele preliminare ale studiului COMPASS-HF. Prezentat la o sesiune de studii clinice de ultimă oră la cea de-a 78-a sesiune ştiinţifică anuală a Asociaţiei Americane a Inimii, Dallas, Texas, 13-16 noiembrie 2005.

Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al: Prima experienţă cronică umană cu modularea contractilităţii cardiace prin curenţi electrici neexcitatori pentru tratarea insuficienţei cardiace sistolice: rezultate de siguranţă şi eficacitate pe termen mediu dintr-un studiu multicentric. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:418-27.

Morita H, Suzuki G, Haddad W, et al: Modularea contractilităţii cardiace cu semnale electrice non-excitatorii îmbunătăţeşte funcţia ventriculară stângă la câinii cu insuficienţă cardiacă cronică.

J Cardiac Failure 2003;9:69-75.

Capitolul 16

Tratamentul chirurgical al insuficienţei cardiace

Eric J. Velazquez

CUPRINS CAPITOLUL

Bypass coronarian Chirurgie de restaurare ventriculară chirurgicală pentru insuficienţă mitrală

Alte abordări noi

Rezumatul 381

Creşteri marcate ale incidenţei şi prevalenţei insuficienţei cardiace (IC) au fost observate în ultimele decenii.1 Această tendinţă epidemiologică este atribuită unei combinaţii de îmbătrânire a populaţiei, scăderea mortalităţii asociate cu boala cardiacă ischemică şi hipertensiunea arterială (cele mai frecvente cauze de IC) şi progrese terapeutice majore în tratamentul disfuncţiei sistolice ventriculare stângi (SDV). Estimările actuale sunt că IC afectează mai mult de 5 milioane de pacienţi din Statele Unite şi este direct responsabil pentru 1 milion de spitalizări şi 570.000 de decese anual, cu un cost estimat pentru societate care depăşeşte 29 de miliarde de dolari.2,3

Abordările chirurgicale cardiace ale ventriculului stâng bolnav s-au maturizat în contextul acestui mediu IC în schimbare. Chirurgia cardiacă reprezintă una dintre evoluţiile cheie în practica medicinei cardiovasculare. Acest capitol se concentrează pe abordările chirurgicale actuale ale managementului IC şi LVSD la adulţi. Deoarece ele reprezintă cele mai frecvente consideraţii la pacienţii cu IC, operaţia de bypass coronarian, procedurile de reconstrucţie ventriculară şi procedurile operatorii pentru reducerea insuficienţei mitrale sunt revizuite în profunzime în ceea ce priveşte istoricul lor de dezvoltare, rolul actual în managementul IC, criteriile de selecţie şi consideraţiile şi rezultatele operatorii. Momentul şi tehnicile pentru managementul chirurgical al altor afecţiuni valvulare, inclusiv stenoza aortică, insuficienţa aortică şi insuficienţa tricuspidiană, în cadrul IC sunt detaliate în capitolele 46 şi 47 şi alte recenzii. O discuţie despre terapiile celulare şi genetice chirurgicale pentru HF5 depăşeşte scopul acestui capitol.

Deşi chirurgia cardiacă pentru IC a avansat mult din anii 1960, rămân multe întrebări fără răspuns; acestea sunt abordate împreună cu o scurtă prezentare a stării investigaţiilor clinice în curs.

CHIRURGIA DE BYPASS CORONAR

La scurt timp după descrierea de către Favaloro a intervenţiei chirurgicale de bypass aortocoronarian6, au urmat rapoarte iniţiale privind aplicarea acesteia la pacienţii cu IC.6 Deşi s-au tras concluzii contradictorii, ratele mortalităţii la 30 de zile de 15% şi 25% în acele serii chirurgicale au fost amănunţite. pacienţii cu cardiomiopatie ischemică au sugerat că chirurgia coronariană nu a condus la nicio îmbunătăţire relativă incrementală a simptomelor pe termen scurt sau mai lung sau a supravieţuirii.9 Ratele operatorii ridicate i-au determinat pe mulţi să considere LVSD ca fiind o contraindicaţie pentru chirurgia coronariană şi a limitat utilizarea sa iniţială pe scară largă la pacienţii cu IC.

Eforturile timpurii de terapie medicală numai pentru cardiomiopatia ischemică probabil nu au modificat istoria naturală a IC, deoarece tratamentul s-a limitat la repaus la pat, digitalice, nitraţi şi diuretice şi a fost universal asociat cu o supravieţuire slabă pe termen

lung. boala coronariană, IC şi LVSD. Experienţa din ce în ce mai mare şi perfecţionarea continuă a chirurgiei de bypass coronarian (CABG) a condus la mai multe serii de cazuri, care au sugerat că revascularizarea chirurgicală cu sau fără anevrismectomie ventriculară stângă pentru pacienţii cu o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (FE) sub 40% ar putea fi realizată cu o mortalitate operativă acceptabilă pentru acea epocă (0%, 12-1%) şi să conducă la îmbunătăţiri suplimentare ale funcţiei. unele serii de cazuri cu un singur centru au început să raporteze că abordările chirurgicale ale bolii coronariene obstructive cu angină pectorală, IC şi LVSD ar putea îmbunătăţi supravieţuirea la 2 ani şi lipsa de angină şi IC în comparaţie cu terapia medicală. cohorta tratată medical.16

În timp ce rezultatele operatorii s-au îmbunătăţit prin acest deceniu iniţial de intervenţie chirurgicală pe artera coronariană, pacienţii cu tulburări severe ale funcţiei ventriculare stângi au rămas la un risc operator atât de mare încât au fost excluşi din cele trei studii clinice randomizate mari de chirurgie a arterei coronare sau terapie medicală pentru tratamentul anginei cronice stabile. Din cei 2234 de pacienţi înrolaţi în cele trei studii clinice de referinţă între 1971 şi 1979,17-19 niciunul nu a avut LVSD severă. Numai Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS) a înrolat pacienţi cu orice afectare a funcţiei ventriculare stângi (FE 35% până la 50%). Cohorta cu disfuncţie ventriculară modestă randomizată în CASS a inclus 78 de pacienţi care au suferit intervenţii chirurgicale pe artere coronariene, dintre care au avut loc 11 decese şi 82 de pacienţi trataţi medical, dintre care au avut loc 25 de decese.20 Deşi supravieţuirea pacienţilor cu un singur şi două vase.

boala a fost similară printre tratamente, dintre cei 78 de pacienţi cu boală cu trei vase, cei trataţi chirurgical în loc de medical au avut o supravieţuire îmbunătăţită la 7 ani.

O meta-analiză realizată de Yusuf şi colegii22 a combinat datele individuale ale pacienţilor din studiul CASS cu acei pacienţi înscrişi în toate cele şase studii randomizate timpurii de chirurgie coronariană. Doar 191 (7,2%) din totalul de 2649 de pacienţi înrolaţi au avut o FE mai mică de 40% şi doar 106 (4,0%) dintre aceşti pacienţi, care au fost în principal simptomatici cu angină, au prezentat şi simptome de IC. Grupul CABG Trialists a sugerat că chirurgia coronariană a condus la o supravieţuire îmbunătăţită în rândul tuturor pacienţilor cu boală arterială descendentă anterioară stângă proximală, boală a trei vase sau boală a arterei coronare principale stângi, indiferent de funcţia ventriculară stângă. În această analiză, un EF scăzut a crescut beneficiul absolut, dar nu a schimbat beneficiul relativ al chirurgiei arterei coronare. Mai mult, o căutare a literaturii din 1994 din 326 de rapoarte publicate cu privire la rezultatele intervenţiei chirurgicale pe artere coronare la pacienţii cu IC sau LVSD a identificat doar trei studii de cohortă bine concepute. Beneficiul de mortalitate al chirurgiei arterelor coronare dincolo de terapia medicală a fost estimat la 10 până la 29 de vieţi la 100 de pacienţi trataţi.23

Pacienţii examinaţi pentru CASS cu LVSD severă (EF 35% sau mai puţin şi scor scăzut de mişcare a peretelui) neeligibili pentru randomizare au fost înscrişi într-un registru.21 Din aceşti 751 de pacienţi din registrul CASS, 231 au fost trataţi chirurgical şi 420 au fost trataţi medical. Supravieţuirea globală la 5 ani a favorizat terapia medicală (32% faţă de 46%), dar numai la subgrupul de pacienţi (82 supuşi unei intervenţii chirurgicale pe artere coronare,

172 trataţi medical) cu o FE mai mică de 26% a fost un avantaj statistic demonstrat pentru revascularizarea chirurgicală (P = 0,006). În registrul CASS, grupul tratat chirurgical a avut angină pectorală mai severă şi boală coronariană severă (66,7% cu boală a trei vase şi 12,6% cu leziuni principale stângi > 70%) în cadrul unei disfuncţii ventriculare stângi mai puţine şi simptome de insuficienţă cardiacă. Atunci când grupurile au fost evaluate prin predominanţa fie a simptomelor de angină pectorală, fie a simptomelor de IC, pacienţii cu angină care au fost trataţi chirurgical au prezentat o supravieţuire îmbunătăţită fără limitare funcţională majoră, în timp ce acei pacienţi cu IC (11,1% trataţi chirurgical şi 18,8% trataţi medical) nu au făcut-o. Aceste date i-au determinat pe investigatorii registrului CASS în 1983 să-şi rezumeze rezultatele pentru pacienţii cu LVSD severă, sugerând că „pacienţii cu insuficienţă cardiacă evidentă şi absenţa simptomelor ischemice nu ar trebui să fie operaţi". Această perspectivă a influenţat deciziile de tratament pentru următoarele 2 decenii şi a fost citată până în 2001 în Ghidurile ACC/AHA HF, care au acordat revascularizării coronariene la pacienţii cu IC în absenţa anginei o recomandare de clasa IIb.24

Începând cu CASS, au existat o multitudine de serii de cazuri mici unice-centre şi studii observaţionale mai mari25-31 care raportează rezultatele pacienţilor cu chirurgie coronariană în IC cu LVSD. Experienţa Duke Databank publicată în 2002 este cea mai mare dintre aceste studii şi a rezumat rezultatele comparative privind morbiditatea şi mortalitatea pe termen lung a 339 de pacienţi care au primit CABG şi 1052 de pacienţi care au continuat terapia medicală cu diagnosticul de IC şi FE mai mică de 40% şi care au suferit după cateterizare cardiacă diferenţă de 199694 la 199692. în caracteristicile iniţiale dintre grupuri, CABG a fost puternic asociată cu o mai bună supravieţuire fără evenimente şi globală - indiferent de amploarea sau severitatea bolii coronariene, simptomele insuficienţei cardiace sau LVSD. Important, spre deosebire de registrul CASS, prezenţa anginei nu a părut să discrimineze pacienţii care au avut un rezultat bun cu intervenţia chirurgicală (Fig. 16-1 şi 16-2).

În prezent, un număr tot mai mare de pacienţi cu risc ridicat, cum ar fi cei cu IC şi LVSD, sunt trimişi în prezent pentru chirurgie pe artera coronariană.33 Din fericire, analizele de baze de date naţionale contemporane dezvăluie o scădere semnificativă corespunzătoare a ratelor de mortalitate ajustate în funcţie de risc.34 Îmbunătăţiri tehnice, cum ar fi utilizarea aproape universală a conductelor de artere mamare interne, modificări la tehnicile de protecţie cardio-pulmonară şi de supravieţuire cardiacă îmbunătăţite îngrijirea anesteziei, au contribuit, fără îndoială, la un număr mai mare de pacienţi cu risc ridicat supuşi acum o intervenţie chirurgicală şi la rezultate mai bune.

Topkara şi colegii săi au analizat 55.515 de pacienţi care au suferit intervenţii chirurgicale coronariene între 1997 şi 1999 din baza de date din statul New York şi au descoperit că LVSD a fost foarte răspândită în rândul pacienţilor trimişi pentru CABG, peste 35% prezentând o FE mai mică de 40%.35 La 14,8% dintre pacienţi, FE a fost sau mai puţin. Pacienţii cu FE mai mici au avut o rată a mortalităţii în spital după intervenţia chirurgicală coronariană semnificativ mai mare (6,5% pentru FE <20%, 4,1% pentru EF 21% până la

30%, 2,7% pentru 31% până la 40%) în comparaţie cu acei pacienţi cu funcţie ventriculară stângă mai păstrată (1,4% pentru FE > 40%). În grupul EF cel mai scăzut, vârsta în creştere, sexul feminin, insuficienţa hepatică, insuficienţa renală, simptomele IC, urgenţa procedurii, infarctul miocardic acut şi intervenţia chirurgicală cardiacă anterioară au fost predictori semnificativi ai unui rezultat slab.

Selecţia pacientului rămâne un factor important în obţinerea unor rezultate favorabile după CABG, în special în rândul celor cu IC şi LVSD, şi a fost evaluată pe larg.36 Cateterismul cardiac este obligatoriu pentru a defini CABG nativ, iar în cazul reoperaţiei CABG, anatomia grefei precum şi adecvarea ţintelor vaselor distale (vezi Capitolul 8). În plus, date importante hemodinamice, inclusiv prezenţa şi reversibilitatea hipertensiunii pulmonare şi dovezile insuficienţei ventriculare drepte, ajută la stratificarea riscului şi la managementul perioperator. Căutarea atentă a disfuncţiei organului terminal, inclusiv insuficienţa renală şi hepatică secundară şi boala arterială pulmonară şi periferică concomitentă, este de asemenea necesară pentru a evalua şi a minimiza riscul chirurgical. Un obiectiv explicit al paradigmelor de selecţie a chirurgiei coronariene este de a maximiza probabilitatea îmbunătăţirii stării funcţionale şi a supravieţuirii la cel mai scăzut risc. Reversibilitatea potenţială a LVSD la pacienţii cu viabilitate miocardică a fost asemănată de unii cu Sfântul Graal al chirurgiei coronariene în IC şi se estimează că până la 40% dintre pacienţii cu boală coronariană pot avea potenţialul de îmbunătăţire a funcţiei ventriculare stângi după coronariene 27, 37.

chirurgie.,

Testarea viabilităţii prin diverse modalităţi este utilizată în prezent de mulţi clinicieni pentru a selecta pacienţii adecvaţi pentru chirurgia coronariană.37-39 Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este considerată de mulţi a fi standardul pentru evaluarea prezenţei şi extinderii miocardului hibernant.37 Regiunile sever hipocinetice sau akinetice care demonstrează scăderea sau absenţa metabolismului perfuziei normale (18 oxizază prezenţa perfuziei normale). (FDG) absorbţie) — denumită şi nepotrivirea metabolismului fluxului este probabil să-şi recupereze funcţia după revascularizare.40 Din păcate, lipsa disponibilităţii, necesitatea producerii la faţa locului a izotopilor şi costurile ridicate au limitat utilizarea pe scară largă a imagistică PET. Un test de cardiologie nucleară mai vechi şi mai uşor disponibil este scintigrafia cu taliu-201 cu repaus şi redistribuire sau reinjectare

imagistica. Cu toate acestea, în comparaţie cu PET, testarea viabilităţii taliului are o specificitate mai mică, poate supraestima îmbunătăţirea potenţială a EF şi necesită mai mult timp. Având în vedere costul relativ scăzut şi disponibilitatea pe scară largă, ecocardiografia de stres în doze mici de dobutamina este testul de viabilitate de alegere la multe instituţii. Acest test se bazează pe conceptul că miocardul hibernant este capabil să demonstreze un răspuns contractil crescut la stimularea Ş-adrenergică. Adăugarea analizei tulpinii miocardice poate spori şi mai mult sensibilitatea acestei tehnici pentru evaluarea viabilităţii,41 în timp ce hiposensibilitatea receptorului Ş şi ischemia pot provoca fals negative. Pentru pacienţii fără stimulatoare cardiace sau defibrilatoare cardioverter implantabile, imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă este o alternativă la PET pentru

evaluarea viabilității cu sensibilitate și specificitate ridicate.39 Imagistica cu gadoliniu este utilizată pentru a identifica zonele de hiper-amplificare întârziată care este puțin probabil să își recupereze funcția prin revascularizare chirurgicală.

Prezența viabilității la pacienții cu LVSD și boală coronariană pare să prezică recuperarea funcției contractile, indiferent dacă pacienții primesc terapie medicală singur sau CABG.42,43 Multe serii observaționale retrospective, nerandomizate ale asocierii testării viabilității și a rezultatelor diferențiate cu CABG și terapia medicală pentru cardiomiopatie ischemică, au fost publicate în câteva rezumate44 cu rezultate recente, în câteva rezumate44 cu metaanalize. a fost propus un algoritm clinic care integrează testarea viabilității în abordările diagnostice și terapeutice ale pacienților cu

EF <25%

>25%

Vârsta <65

>65

NYHA II

III

IV

Angina Fără angină

0 0,5 1 1,5

Figura 16-2 O experiență de 25 de ani din Duke Cardiovascular Disease Databank.32 Rapoartele de risc (interval de încredere 95%) pentru mortalitate în subgrupuri definite de caracteristicile inițiale. CABG, chirurgie de bypass a arterei coronare; EF, fracția de ejecție; MED, medical; NYHA, Asociația Inimii din New York. (Adaptat de la O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, et al: Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy: A 25year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank. Am J Cardiol 2002;97:1001;90) reprodus.

LVSD46 (Fig. 16-3). Deși datele publicate, inclusiv o analiză de la Cleveland Clinic Foundation,40 sugerează că pacienții cu boală coronariană, LVSD și miocard viabil care sunt eligibili pentru revascularizare pot avea rezultate îmbunătățite pe termen scurt și lung cu chirurgia coronariană, o multitudine de factori de confuzie limitează aplicabilitatea datelor la pacienții actuali cu IC. În special, procedurile suplimentare efectuate în momentul CABG, inclusiv repararea valvei mitrale și/sau tricuspide, revascularizarea cu laser transmiocardică47 sau plasarea unei derivații epicardice ventriculare stângi pentru terapia de resincronizare cardiacă48 pot afecta semnificativ rezultatele postoperatorii. Cu toate

acestea, este puţin probabil ca orice efect al CABG asupra terapiei medicale la pacienţii cu LVSD să depindă numai de prezenţa viabilităţii sau de probabilitatea recuperării funcţionale.49

Progresele în intervenţiile coronariene percutanate (ICP) contribuie, de asemenea, probabil la creşterea prevalenţei pacienţilor cu risc ridicat trimişi la intervenţii chirurgicale coronariene, ca risc mai mic.

substraturile anatomice şi subseturile de pacienţi sunt de preferinţă referite la revascularizarea nechirurgicală. Pe măsură ce tehnicile procedurale PCI continuă să se îmbunătăţească, a existat un interes din ce în ce mai mare în rândul cardiologilor intervenţionali în abordarea pacienţilor cu risc mai mare. Cu toate acestea, în era PCI există puţine studii care evaluează revascularizarea pentru IC şi EF scăzută. Investigaţia de revascularizare a angioplastiei bypass a comparat angioplastia cu balon cu chirurgia coronariană în rândul pacienţilor înrolaţi din 1989 până în 1992, cu anatomia coronariană considerată abordabilă prin oricare dintre abordările de revascularizare. Deşi foarte puţini pacienţi au avut IC sau FE mai mică de 50%, IC a fost unul dintre cei mai puternici predictori ai mortalităţii atât în grupul chirurgical, cât şi în cel medical. care aproximativ 20% au avut un EF de 35% sau mai puţin şi

au găsit rate comparabile de morbiditate şi mortalitate.51 Spre deosebire de rezultatele VA AWESOME, Hannan şi colegii52 au raportat rezultatele a 37.212 pacienţi care au primit intervenţii chirurgicale coronariene şi 22.102 pacienţi cărora li s-a efectuat o ICP cu stenturi pentru boala coronariană multivasală. Pacienţii cu o FE de 40% sau mai puţin au fost proporţional mai frecvente în rândul celor care au primit intervenţii chirurgicale coronariene comparativ cu PCI (25,9% faţă de 18,5%). Chirurgia coronariană a fost asociată cu rezultate mai bine ajustate pe termen lung în comparaţie cu PCI pentru pacienţii cu LVSD cu boală cu două vase şi leziuni ale arterei anterioare stângi proximale şi pentru boala cu trei vase. Când se compară chirurgia coronariană cu PCI la pacienţii cu boală multivasală, revascularizarea completă este realizată mai frecvent prin chirurgia coronariană şi probabil se referă la ratele mai mari de revascularizare repetată găsite în rândul celor cărora li se administrează PCI.53 Impactul asupra rezultatelor pe termen scurt şi lung al revascularizării incomplete şi/sau revascularizării repetate în rândul pacienţilor cu EF scăzută, dar nu a fost bine diferenţiat şi mai bine în studiile chirurgicale coronariene. Deoarece starea actuală a dovezilor pentru PCI la pacienţii cu EF scăzut nu sprijină adoptarea pe scară largă, se anticipează că proporţia de pacienţi cu IC şi LVSD trimişi la CABG va creşte în viitorul apropiat.

CABG a evoluat într-un mediu în schimbare al bolilor cardiace54 (Fig. 16-4). În ultimii 35 de ani, chirurgia coronariană pentru pacienţii cu IC şi LVSD a trecut de la contraindicată la convenţională. Progresele în utilizarea conductelor arteriale şi a endarterectomiei, tehnicile îmbunătăţite pentru protecţia miocardică şi reducerea riscului de accident vascular cerebral, succesul cu reoperarea CABG şi experienţa emergentă cu intervenţia chirurgicală

fără pompă au contribuit toate la îmbunătăţirea rezultatelor chirurgicale. CASS nu a primit în mod sistematic niciuna dintre terapiile bazate pe dovezi care sunt acum raportate indicatori de calitate a îngrijirii cardiace, inclusiv aspirina, statine, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi [l-blocante. În plus, nici una dintre terapiile farmacologice şi dispozitive actuale adjuvante pentru a reduce morbiditatea şi mortalitatea în IC nu a fost disponibilă. Impactul unei FE mai mici de 35% şi/sau IC moderată până la severă asupra supravieţuirii pe termen lung în CASS a fost îngrijorător – cu o rată de supravieţuire la 12 ani de aproximativ 10%.56 Astăzi, studiile clinice în subgrupuri similare de pacienţi raportează o supravieţuire de 80% la 2 până la 3 ani. terapie medicală optimă şi dacă anumite subgrupuri de pacienţi sunt expuse riscului de rezultate mai proaste fără CABG. Studiul STICH (Tratament chirurgical pentru insuficienţa cardiacă ischemică) finanţat de Institutul Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge (NHLBI) (www.stichtrial.org) promite să abordeze aceasta şi multe alte întrebări referitoare la chirurgia coronariană pentru IC (Fig. 16-5).58

RESTAURARE VENTRICULARA CHIRURGICALA

În unele dintre cele mai timpurii serii de chirurgie a arterei coronare pentru IC, operaţia a fost combinată cu rezecţia miocardică a segmentelor ventriculare asinergice predominant anterioare sau apicale.59 Încă din 1969 şi pe înţelegerea mecanismului Frank-Starling şi a relaţiei Laplace, modificarea asinergiei ventriculare a fost considerată o asociere teoretică potenţială a asocierii atractive între IC60. dilataţia ventriculară şi severitatea şi rezultatele simptomelor IC61 au alimentat speranţa că îndepărtarea chirurgicală a segmentelor akinetice, diskinetice sau anevrismale ar (1) reduce tensiunea peretelui, consumul de oxigen miocardic şi sechestrarea volumului stroke; şi (2) creşte funcţia contractilă în ventriculul rămas cu şi fără intervenţie chirurgicală concomitentă a arterei coronariene.62-65 Recunoaşterea faptului că asinergia ventriculară ar putea rezulta din ischemie cronică fără infarct şi că doar intervenţia chirurgicală de bypass coronarian ar putea duce la îmbunătăţiri ale hemodinamicii, fracţiilor de ejecţie şi ale pacienţilor cu volume ventriculare fără infarct.

a început o dezbatere care încă în zilele noastre cu privire la rolul rezecţiei miocardice ca tratament pentru IC.66

Anevrismectomia ventriculară stângă, aşa cum a fost descrisă prima dată de Cooley în 19 5 8 67, a părut să inverseze IC prin scăderea stresului peretelui ventricular stâng, dar această amputare liniară a cicatricei diskinetice a deformat în mod obişnuit cavitatea VS într-o formă de cutie şi nu a îmbunătăţit performanţa ventriculului stâng.68. Dimensiunea cavităţii VS.69,70 Tehnica de reconstrucţie generală (Fig. 16-6) foloseşte o sutură continuă circulară endoventriculară pentru a exclude regiunile septale şi apicale disfuncţionale şi a evoluat cu multiple variaţii, cum ar fi închiderea directă versus plastie plasture cu sau fără rezecţie miocardică. Mai multe baloane şi dispozitive de dimensionare sunt acum utilizate pentru a defini reducerea optimă a volumului. O descriere mai detaliată a tehnicii chirurgicale este disponibilă în altă parte.71 Această strategie de restaurare ventriculară chirurgicală (SVR) aşa cum a fost popularizată iniţial de Dor70 a fost aplicată nu numai la pacienţii cu cicatrice

diskinetică, ci şi la cei cu doar segmente miocardice akinetice. În momentul operaţiei cardiace, epicardul acestor zone akinetice poate părea normal, iar subţierea palpabilă este adesea minimă în inima oprită, decomprimată. Acest aspect derivă din păstrarea unei margini de miocard normal care acoperă fibroza miocardică şi contrastează cu aspectul de piele şi subţirerea tipice unui anevrism ventricular stâng.

Spre deosebire de anevrismectomia VS care a îndepărtat cicatricea miocardică sau operaţia Batista72 care a redus dimensiunea ventriculului stâng prin îndepărtarea unor porţiuni de perete, operaţia SVR scade mecanic circumferinţa zonei de cicatrice endocardică printr-o incizie în epicardul normal. Reparaţia chirurgicală foloseşte cicatricea intrinsecă sau un plasture extrinsec pentru a absorbi tensiunea liniară în exces a peretelui miocardului adiacent. O scădere a tensiunii peretelui pare să reducă tendinţa de extindere treptată continuă a zonei akinetice. Reparaţia endocardică scade acut dimensiunea ventriculară şi insuficienţa mitrală; această remodelare chirurgicală îmbunătăţeşte în mod acut funcţia în regiunile miocardice îndepărtate de reparaţie şi îmbunătăţeşte volumul vascular cerebral.

Dor şi colegii, împreună cu alte grupuri, au raportat rezultate hemodinamice favorabile pe termen scurt şi rezultate pe termen lung cu RVS la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică74-77. entuziasm.78,79 Criteriile de selecţie a pacientului sugerate includ pacienţii post-infarct cu insuficienţă cardiacă de clasă funcţională III-IV New York Heart Association, afectarea predominantă a pereţilor anteriori, anteroseptali şi apicali cu asinergie regională de cel puţin 35% din ventricul, FE deprimată şi indicele diastolică şi sistolica finală, respectiv 60100m, respectiv 6010 mL/m, respectiv indicele sistolic. Clasa funcţională preoperatorie şi volumele VS apar puternic asociate cu mortalitatea precoce şi tardivă după RVS.73,80 Deşi ecocardiografia poate fi utilizată pentru a evalua structura şi funcţia ventriculară, RMN-ul cardiac sau CT sunt preferate de mulţi chirurgi pentru a defini regiunea cicatricei şi pentru a evalua modificarea volumelor VS şi FE.

Au fost ridicate unele îngrijorări cu privire la creşterea presiunii pulmonare postoperatorii şi la insuficienţa mitrală nouă sau agravată, care pot fi corectabile prin dimensionarea judicioasă a ventriculului şi utilizarea concomitentă a reparaţiei mitrale.81 Alte contraindicaţii relative pentru RVS includ zone multiple de infarct, pierderea funcţiei miocardice bazilare, hipertensiune pulmonară cu insuficienţă coronariană ventriculară dreaptă şi insuficienţă coronariană a ventriculului drept.

Grupul de registru RESTORE82 a detaliat rezultatele a 1198 de pacienţi care au suferit RVS din cauza dilataţiei ventriculare stângi post-infarct semnificative, împreună cu proceduri concomitente, inclusiv chirurgie coronariană în 95% şi repararea valvei mitrale în 22%, la 12 centre din 1998 până în 2003. şi clasa NYHA de 2,9; timpul mediu dintre infarctul miocardic anterior şi RVS a fost de 4,4 ani. Anchetatorii RESTORE au raportat o mortalitate de 5,3% la 30 de zile după RVS, cu o mortalitate mai slabă la 30 de zile în rândul celor care au primit o procedură de valvă mitrală (8,7% faţă de 4,0%) şi în rândul pacienţilor de 75 de ani sau

mai în vârstă (13%). Alţi factori de risc pentru deces au inclus un FE mai mic de 30%, un indice de volum final-sistolic mai mare de 80 ml/m2 şi clasa NYHA III sau IV, care a fost prezent la momentul iniţial în 40% şi, respectiv, 29%. Clasa funcţională şi indicii mărimii ventriculului stâng şi funcţiei sistolice globale au fost semnificativ îmbunătăţiţi postoperator. Rata globală de supravieţuire la 5 ani a fost de 69%. Din păcate, lipsa fie a unei intervenţii chirurgicale coronariene în monoterapie, fie a unui grup de comparaţie tratat medical limitează înţelegerea beneficiilor aditive ale RVS în populaţia LVSD. Cu toate acestea, se pare că ameliorarea simptomelor de IC şi supravieţuirea raportate cu RVS se compară favorabil cu seria contemporană într-o populaţie similară de pacienţi cu ventriculi dilataţi şi cicatrice anterioară.83

Operaţia SVR este acum suficient de matură şi este efectuată din ce în ce mai frecvent la un cost suplimentar pentru tratarea HF şi LVSD. Baza de date procedurale a Societăţii Chirurgilor Toracici (STS) a fost interogată pentru a înţelege utilizarea curentă şi rezultatele clinice ale pacienţilor supuşi SVR.76 În acest eşantion naţional de pacienţi din SUA din 2002 până în 2004, 731 de pacienţi au suferit SVR la 141 din cele 576 de spitale STS. Important este că doar la 20 dintre aceste centre au fost efectuate 10 sau mai multe proceduri SVR. Ratele de complicaţii perioperatorii au fost mai mari decât cele raportate din experienţa RESTORE, cu o rată a mortalităţii la 30 de zile de 9,3% şi o rată a deceselor sau a complicaţiilor majore de 33,5%. Sunt necesare analize suplimentare pentru a determina relaţia dintre volumul centrului (şi chirurgul) şi rezultatele chirurgicale. Pe baza experienţelor de mai sus, RVS este folosită din ce în ce mai mult ca strategie de tratament pentru IC. Cu toate acestea, lipseşte siguranţa procedurii în spectrul de competenţe operatorii şi severitatea bolii şi dacă adaugă valoare clinică dincolo de terapia medicală de ultimă generaţie, cu sau fără CABG. Rolul viitor al RVS în gestionarea IC va depinde probabil de rezultatele studiilor clinice în curs, cum ar fi STICH.58

CHIRURGIE PENTRU REGURGITAREA MITRALĂ

Insuficienţa mitrală (MR) este foarte răspândită în rândul pacienţilor cu IC şi LVSD, iar MR moderată sau severă a fost demonstrată la până la 59% dintre pacienţii cu boală cardiacă avansată.84,85 Prezenţa şi severitatea MR cronică sunt cunoscute a fi markeri puternici ai prognosticului nefavorabil la pacienţii asimptomatici,86 la pacienţii cu IC şi/sau LVSD miocardică şi cu afecţiuni cardiace acute. şi cardiomiopatia neischemică.88-90 RM este bine descrisă ca o cauză primară a disfuncţiei VS dar este tot mai recunoscută ca fenomen secundar la mulţi pacienţi cu cardiomiopatie. Apar modificări dinamice ale severităţii RM la pacienţii cu LVSD şi au fost implicate ca contribuind la exacerbările acute ale IC decompensate.91,92

RM cronică poate provoca şi poate duce la LVSD. RM funcţională (definită ca funcţie anormală a foiţelor normale în contextul funcţiei ventriculare afectate) este dependentă de o interacţiune dinamică a modificărilor structurale şi funcţionale ale ventriculului stâng şi ale aparatului valvei mitrale şi este influenţată de condiţiile de încărcare.93 Remodelarea şi dilatarea ventriculară stângă adversă progresivă măresc condiţiile geometrice predispozitive ale RM funcţionale. Deplasarea laterală rezultată a muşchilor papilari,

dilatarea inelului valvei mitrale şi legarea anormală a foliolei duc la malcoaptarea foliolei şi agravarea MR. În plus, la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică, RM poate fi exacerbată de ischemia inferioară care provoacă disfuncţia muşchiului papilar posterior. Sarcina de volum crescută impusă ventriculului stâng de la RM duce apoi la mai multă dilatare şi sfericitate ventriculară şi se propagă un cerc vicios care contribuie la progresia HF.94 Datele actuale arată că RM secundar la pacienţii cu IC avansată poate fi asociată cu modificări ale matricei extracelulare a valvei mitrale, sugerând că aceste valve nu sunt pur şi simplu „normale”59. Consideraţiile au făcut din RM funcţională o ţintă din ce în ce mai mare pentru intervenţia la pacienţii cu IC.96 Observaţiile istorice la pacienţii cu LVSD şi MR care au suferit înlocuire a valvei mitrale au sugerat că corectarea RM a fost asociată cu risc operator ridicat şi agravarea simptomelor IC şi a funcţiei ventriculare stângi şi a temperat orice entuziasm iniţial pentru corecţia chirurgicală.97 înlocuirea a dus la o reapariţie a încrederii chirurgicale. MVR se efectuează de obicei printr-o sternotomie mediană cu bypass cardiopulmonar standard cu plasarea unui inel inelar flexibil subdimensionat şi cu conservarea aparatului subvalvular. Rezultatele dezamăgitoare din cauza RM persistentă la unele subgrupuri de pacienţi au determinat mai multe grupuri să dezvolte modificări în intervenţia chirurgicală - cum ar fi utilizarea unei abordări margine la margine sau adăugarea de modificări ale muşchilor cordal sau papilar.104-106.

Deşi bazele naţionale de date chirurgicale raportează o utilizare în continuă creştere şi indicaţii în creştere ale procedurilor valvei mitrale izolate şi combinate,107,108 datele disponibile despre MVR ca terapie pentru IC sunt mixte. Rezultatele hemodinamice, structurale şi funcţionale timpurii au fost încurajatoare, dar studiile de urmărire pe termen lung au pus sub semnul întrebării dacă MVR are vreun efect de durată asupra îmbunătăţirii calităţii vieţii şi a capacităţii de efort şi asupra reducerii ratelor de morbiditate şi mortalitate în IC. procedurile de revascularizare coronariană.111,112 Aceste date, împreună cu o recunoaştere a importanţei tot mai mari a insuficienţei mitrale în prognostic, au condus la dezvoltarea unor tehnici promiţătoare de reparaţie mitrală percutanată folosind abordări fie transseptale113, fie sinusurilor coronare114. Dacă MR funcţională moderată sau severă la pacienţii cu IC şi LVSD ar trebui gestionată numai cu terapie medicală sau în combinaţie cu revascularizarea şi/sau chirurgia valvei mitrale rămâne neclar şi aşteaptă studii prospective, controlate, deşi niciunul nu este în curs de desfăşurare.

ALTE abordări noi

Remodelarea ventriculară progresivă, în ciuda utilizării antagoniştilor neurohormonali şi a terapiilor cu dispozitive, este asociată cu rezultate clinice adverse la pacienţii cu LVSD şi IC. Acest lucru a stimulat dezvoltarea de noi abordări chirurgicale pentru a restrânge pasiv miocardul, cu scopul de a minimiza mecanic dilataţia ventriculară ulterioară şi, la rândul său, de a reduce ratele de morbiditate şi mortalitate.115 Abordarea conceptuală a restrângerii mecanice a miocardului derivată din munca experimentală cu cardiomioplastia latissimus dorsi, Inc.17. Dispozitivul de suport cardiac CorCap (Acorn Cardiovascular, Inc.) a fost studiat pe larg (Fig. 16-7). Dispozitivul CorCap este fabricat dintr-o ţesătură din poliester cu ţesătură deschisă asemănătoare ochiului şi este plasat chirurgical în jurul

inimii. La animale, s-a dovedit că plasarea dispozitivului CorCap scade volumele ventriculare, măreşte contractilitatea, minimizează regurgitarea mitrală şi duce la alterarea favorabilă a determinanţilor celulari şi extracelulari ai remodelării ventriculare. a sugerat că dispozitivul ar putea fi implantat în siguranţă, fără complicaţii intraoperatorii legate de dispozitiv şi să conducă la îmbunătăţiri ale dimensiunii, funcţiei şi clasei funcţionale ventriculare pe o perioadă de urmărire de 2 ani.

Figura 16-7 CorCap Cardiac Support Device (Acorn Cardiovascular, Inc.) (De la Mann DL, Acker MA, Jessup M, et al: Rationale, design, and methods for a pivotal randomized clinical trial for the assessment of a cardiac support device in patients with New York Health Association class III-IV heart failure. J Card Fail 2004;

cardiomiopatie dilatată cu sau fără regurgitare mitrală care necesită MVR.121 Datele preliminare prezentate la AHA 2004 Scientific Sessions au sugerat că pacienţii randomizaţi la CorCap au avut o îmbunătăţire a scorului clinic compozit (condusă de necesitatea unor proceduri cardiace majore suplimentare) care a fost asociată cu scăderea volumelor ventricularului stâng. Cu toate acestea, nu s-au găsit beneficii semnificative în ratele de respitalizare sau mortalitate, ceea ce a determinat un grup consultativ FDA să recomande împotriva aprobării dispozitivului în aşteptarea unor studii ulterioare.

REZUMAT

Managementul chirurgical al insuficienţei cardiace asociate cu disfuncţia sistolică a ventriculului stâng a evoluat dramatic începând cu anii 1960. Deşi fracţia de ejecţie redusă şi insuficienţa cardiacă rămân determinanţi prognostici importanţi ai supravieţuirii intraoperatorii şi pe termen lung, ele nu mai sunt considerate contraindicaţii convingătoare pentru intervenţia chirurgicală. Îmbunătăţirile semnificative ale terapiei medicale şi dispozitivelor pentru IC în ultimele 2 decenii au condus, în mod paradoxal, la o proporţie tot mai mare de pacienţi cu LVSD trimişi pentru operaţie cardiacă. Progresele ulterioare în managementul chirurgical al IC vor depinde de dezvoltarea şi perfecţionarea noilor dispozitive şi tehnologii, precum şi de o înţelegere mai clară a rolului opţiunilor chirurgicale stabilite în raport cu terapia medicală contemporană. În această nouă eră, studiile randomizate ale terapiilor chirurgicale pentru IC sunt foarte promiţătoare pentru stabilirea de noi linii directoare şi îmbunătăţirea îngrijirii pacientului.

Referinţe

Barker WH, Mullooly JP, Getchell W: Schimbarea incidenţei şi a supravieţuirii pentru insuficienţa cardiacă într-o populaţie în vârstă bine definită, 1970-1974 şi 1990-1994. Tiraj 2006;113:799-805.

Thom T, Haase N, Rosamond W, şi colab: Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral - actualizare 2006: Un raport al Comitetului de statistică al Asociaţiei Americane a Inimii şi al Subcomisietului pentru statistici privind accidentul vascular cerebral. Tiraj 2006;113:e85-151.

O'Connell JB, Bristow MR: Impactul economic al insuficienţei cardiace în Statele Unite: este timpul pentru o abordare diferită. J Heart Lung Transplant 1994;13:s107-12.

Leier CV: Perspectiva unui specialist în insuficienţă cardiacă asupra chirurgiei cardiace pentru insuficienţa cardiacă. Curr Heart Fail Rep 2006;2:46-53.

Patel AN, Geffner L, Vina RE şi colab: Tratamentul chirurgical al insuficienţei cardiace congestive cu transplant autologe de celule stem adulte: un studiu prospectiv randomizat. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:1631-8.

Favaloro RG: Înlocuirea autografă de venă safenă a ocluziei arterei coronare segmentare severe: Tehnica operativă. Ann Thorac Surg 1968; :334-9.

Mundth ED, Harthorne JW, Buckley MJ şi colab.: Revascularizare arterială coronariană directă: Tratamentul insuficienţei cardiace asociate cu boala arterei coronare. Arch Surg 1971;103: 529-34.

Spencer FC, Green GE, Tice DA şi colab.: Grefe de bypass coronarian pentru insuficienţa cardiacă congestivă: un raport al experienţelor cu 40 de pacienţi. J Thorac Cardiovasc Surg 1971;62:529-42.

Yatteu RF, Peter RH, Behar VS, et al: Ischemic cardiomyopathy: The myopathy of coronary artery disease: Natural History and results of medical versus chirurgicale treatment. Am J Cardiol 1974;34: 520-5.

Burch GE, Tsui CY, Harb JM: Cardiomiopatie ischemică. Am Heart J 1972;83:340-50.

Bruschke AVG, Proudfit WL, Sones FM: Studiul progresului a 590 de cazuri consecutive nechirurgicale de boală coronariană urmate 5-9 ani. II Ventriculografice şi alte corelaţii. Circulation 1973;47:1154.

Mitchel BF, Alivizatos PA, Adam M şi colab.: Revascularizarea miocardică la pacienţii cu funcţie ventriculară slabă.

J Thorac Cardiovasc Surg 1975;69:52-60.

Fox HE, May IA, Ecker RR: Rezultatele funcţionale pe termen lung ale chirurgiei pentru boala coronariană la pacienţii cu funcţie ventriculară slabă. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70: 1064-70.

Zubiate P, Kay JH, Mendez AM: Revascularizare miocardică pentru pacientul cu afectare drastică a funcţiei ventriculului stâng. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:84-6.

Faulkner SL, Stoney WS, Alford WC şi colab.: Cardiomiopatie ischemică. Tratament medical versus chirurgical. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;74:77-82.

Manley JC, King JF, Zeft HJ şi colab: The bad ventricle: Results of coronary surgery and effect on late survival. J Thorac Cardiovasc Surg 1976;72;841-8.

Grupul de studiu cooperativ pentru chirurgia de bypass coronarian al Administraţiei Veteranilor. Unsprezece ani de supravieţuire în studiul randomizat al Administraţiei Veteranilor de intervenţie chirurgicală de bypass coronarian pentru angina pectorală stabilă. N Engl J Med 1984;311:1333-9.

Varnauskas E. Urmărirea de doisprezece ani a supravieţuirii în studiul randomizat privind chirurgia coronariană europeană. N Engl J Med 1988;319:332-7.

Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS şi colab.: Urmărirea în zece ani a supravieţuirii şi a infarctului miocardic în studiul randomizat de chirurgie coronariană. Tiraj 1990;82: 1629-46.

Passamani E, Davis K, Gillepsie MJ şi colab.: Un studiu randomizat de bypass coronarian: Supravieţuirea la pacienţii cu fracţiune de ejecţie scăzută. N Engl J Med 1985;312;1665-71.

Alderman E, Fisher L, Litwin P, şi colab: Rezultatele chirurgiei arterei coronare la pacienţii cu funcţie slabă a ventriculului stâng. Circulation 1983;4:785-95.

Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al: Efectul chirurgiei de bypass a arterei coronare asupra supravieţuirii: Prezentare generală a rezultatelor pe 10 ani din studiile randomizate realizate de Colaborarea cercetătorilor de chirurgie de bypass coronarian. Lancet 1994;344: 563-70.

Baker DW, Jones RH, Hodges J, et al: Management of heart failure. III. Rolul revascularizării în tratamentul pacienţilor cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă moderată sau severă. JAMA 1994;272:1528-34.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary: A report on the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a ghidurilor din 1995 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace). J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-13.

Pigott JD, Kouchoukas NT, Oberman A, şi colab.: Rezultate tardive ale terapiei chirurgicale şi medicale pentru pacienţii cu boală coronariană şi funcţia ventriculară stângă deprimată. J Am Coll Cardiol 1985;5:1036-45.

Kron IL, Flanagan TL, Blackbourne BA şi colab: Revascularizarea coronariană mai degrabă decât transplantul cardiac pentru cardiomiopatia ischemică cronică. Ann Surg 1989;210:348-54.

Elefteriades JA, Tolis G, Levi E şi colab.: Grefa de bypass coronarian în disfuncţia ventriculară stângă severă: supravieţuire excelentă cu fracţie de ejecţie îmbunătăţită şi stare funcţională. J Am Coll Cardiol 1993;22:1411-7.

Mickleborough LL, Maruyama H, Takagi Y şi colab.: Rezultatele revascularizării la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Tiraj 1995;92:II-73-9.

Salati M, Lemma M, DiMattia DG, et al: Myocardial revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: Functional observations. Ann Thorac Surg 1997;64:1728-34.

Trachiomatis GD, Weintraub WS, Johnston TS şi colab.: Grefa de bypass coronarian la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă avansată. Ann Thorac Surg 1998;66:1632-9.

Shah PJ, Hare DL, Raman JS şi colab.: Supravieţuirea după revascularizarea miocardică pentru cardiomiopatie ischemică: un studiu prospectiv de urmărire pe 10 ani. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1320-7.

O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH şi colab.: Comparaţie între grefarea bypass-ului coronarian versus terapia medicală privind rezultatul pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică (O experienţă de 25 de ani de la Duke Cardiovascular Disease Databank). Am J Cardiol 2002;90:101-7.

Christakis GT, Ivanov J, Weisel RD, şi colab: Modelul în schimbare al chirurgiei de bypass coronarian. Tiraj 1989;80:I-151-61.

Ferguson TB, Hammill BG, Peterson ED, şi colab.: Un deceniu de profiluri de risc de schimbare şi rezultate pentru procedurile izolate de bypass coronarian 1990-1999: Un raport al Comitetului naţional de date STS şi al Institutului de Cercetare Clinică Duke. Ann Thorac Surg 2002;73:480-90.

Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S şi colab.: Grefarea bypassului arterei coronare la pacienţii cu fracţiune de ejecţie scăzută. Tiraj 2005;112:I-344-50.

Shroyer ALW, Coombs LP, Peterson ED, şi colab: The Society of Thoracic Surgeons: 30-Day operative mortality and morbidity risk models. Ann Thorac Surg 2003;75:1856-65.

Auerbach MA, Schoder H, Hoh C şi colab.: Prevalenţa viabilităţii miocardice detectată prin tomografia cu emisie de pozitroni la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. Circulaţie 1999;99:2921-6.

Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, şi colab.: Precizia tehnicilor disponibile în prezent pentru predicţia recuperării funcţionale după revascularizare la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă din cauza bolii coronariene cronice: comparaţie a datelor reunite. J Am Coll Cardiol 1997;30:1451-60.

Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al: Utilizarea imagisticii prin rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu contrast pentru a identifica disfuncţia miocardică reversibilă. N Engl J Med 2000;343:1445-53.

Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM şi colab: Testarea viabilităţii miocardice şi efectul intervenţiei precoce la pacienţii cu disfuncţie sistolica ventriculară stângă avansată. Tiraj 2006;113:230-7.

Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L şi colab.: Valoarea incrementală a analizei ratei deformare ca adjuvant la scorarea mişcării peretelui pentru evaluarea viabilităţii miocardice prin ecocardiografie cu dobutamina: un studiu de urmărire după revascularizare. Tiraj 2005;112:3892-3900.

Pasquet A, Robert A, D'Hondt A, et al: Valoarea prognostică a ischemiei miocardice şi viabilitate la pacienţii cu disfuncţie ischemică cronică a ventriculului stâng. Circulation 1999;100:141-8.

Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al: Rezonanţa magnetică cardiovasculară gadoliniu prezice disfuncţia miocardică reversibilă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă supuşi terapiei beta-blocante. Tiraj 2003;108:1945-53.

Bourque JM, Hasselblad V, Velazquez EJ şi colab: Revascularizare la pacienţii cu boală coronariană, disfuncţie ventriculară stângă şi viabilitate: o meta-analiză. Am Heart J 2003; 146:621-7.

Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch RJ, et al: Testarea viabilităţii miocardice şi impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienţii cu boală coronariană şi disfuncţie ventriculară stângă: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol 2002;39: 1151-8.

Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA şi colab: Revascularization in severe left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005; 567-74.

Horvath KA, Ferguson TB. Jr, Guyton RA, şi colab.: Impactul anginei instabile asupra rezultatelor revascularizării laser transmiocardice combinată cu bypass-ul arterei coronare. Ann Thorac Surg 2005;80:2082-85.

Rosario S, Schwarz ER, Ahmad M, et al: Beneficii, întrebări nerezolvate şi probleme tehnice ale terapiei de resincronizare cardiacă. Am J Cardiol 2005;96:710-7.

48a. Shekar PS, Couper GS: Revascularization: In Baughman KL, Baumgartner (eds): Treatment of Advanced Heart Disease, New York, Taylor and Francis, 2006, pp 345-56.

Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG şi colab.: Eşecul îmbunătăţirii funcţiei ventriculare stângi după revascularizarea coronariană pentru cardiomiopatie ischemică nu este asociat cu un rezultat mai rău. Tiraj 1999;100:1298-04.

Brooks M, Jones R, Bach R şi colab.: Predictorii mortalităţii şi mortalităţii din cauze cardiace în studiul şi registrul randomizat al investigaţiei de revascularizare a angioplastiei bypass (BARI). Circulation 2000;101:2682-9.

Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al: Intervenţia coronariană percutanată versus chirurgia de grefă de bypass coronarian pentru pacienţii cu ischemie miocardică refractară medical şi factori de risc pentru rezultate adverse cu bypass. Registrul multicentric VA AWESOME: comparaţie cu studiul clinic randomizat. J Am Coll Cardiol 2002;39:266-73.

Hannan El, Racz MJ, Walford G şi colab: Rezultatele pe termen lung ale grefei de bypass coronarian versus implantarea de stent.

N Engl J Med 2005;352:2174-83.

van den Brand MJBM, Rensing BJWM, Morel MM, et al: Efectul completităţii revascularizării asupra supravieţuirii fără evenimente la un an în studiul ARTS. J Am Coll Cardiol 2002;39:559-64.

Jones R: Anul în chirurgia cardiovasculară. J Am Coll Cardiol 2005;45:1517-28.

Jessup M, Brozena S: Progres medical: insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2003;348:2007-18.

Emond M, Mock M, David K şi colab: Supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor trataţi medical în registrul studiului de chirurgie coronariană (CASS). Circulation 1994;90:2645-57.

Cleland J, Daubert J, Erdmann E şi colab.: Efectul resincronizării cardiace asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 2005;352:1539-49.

Doenst T, Velazquez EJ, Beyersdorf F, et al: To STICH or not to STICH: Ştim răspunsul, dar înţelegem întrebarea. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;246-9.

Kouchoukos NT, Doty DB, Buettner LE şi colab.: Tratamentul insuficienţei cardiace post-infarct prin excizie şi revascularizare miocardică. Tiraj 1972;45:I72-8.

Herman MV, Gorlin R: Implicaţii ale asinergiei ventriculare stângi. Am J Cardiol 1969;23:538-47.

White HD, Norris RM, Brown MA şi colab.: Volumul end-sistolic al ventriculului stâng ca determinant major al supravieţuirii după recuperarea după infarctul miocardic. Circulation 1987;76:44-51.

Kitamura S, Echevarria M, Kay JH, et al: Performanţa ventriculului stâng înainte şi după îndepărtarea zonei necontractile a ventriculului stâng şi revascularizarea miocardului. Tiraj 1972;45:1005.

Lefermine AA, Moon HS, Flessas A şi colab.: Rezecţie miocardică şi bypass arterial coronarian pentru insuficienţa ventriculară stângă după infarct miocardic: Rezultate la pacienţii cu fracţiune de ejecţie de 40% sau mai puţin. Ann Thorac Surg 1974;17:1-15.

Bedard P, Keon WJ, Taylor G şi colab.: Chirurgie pentru boala coronariană şi insuficienţa cardiacă congestivă. Can J Surg 1975;18: 237-41.

Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW, et al: Influenţa revascularizării miocardice directe asupra asinergiei şi funcţiei ventriculare stângi la pacienţii cu boală coronariană cu şi fără infarct miocardic anterior. Circulation 1973;47:276-86.

Jones RH: Este timpul pentru un studiu randomizat de tratament chirurgical al insuficienţei cardiace ischemice? J Am Coll Cardiol 2001; 37:1210-3.

Cooley DA, Henley WS, Ahmad KH şi colab.: Anevrism ventricular după infarct miocardic: excizie chirurgicală cu utilizarea bypass-ului cardiopulmonar temporar. JAMA 1958; 167:558.

Froehlich RT, Falsetti HL, Doty DB şi colab.: Studiu prospectiv al chirurgiei pentru anevrism ventricular stâng. Am J Cardiol 1980; 45:923.

Jatene AD: Anevrismectomie ventriculară stângă: Rezecţie sau reconstrucţie. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:321-31.

Dor V, Sabatier M, DiDonato M, et al: Rezultate hemodinamice tardive după repararea plasturelui ventricular stâng asociat cu grefa coronariană la pacienţii cu anevrism acinetic sau diskinetic postinfarct al ventriculului stâng. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1291-1301.

Conte JV: Remodelarea ventriculară chirurgicală. În Baughman KL şi Baumgartner (eds): Tratamentul bolilor cardiace avansate. New York, Taylor şi Francis, 2006, pp. 367-81.

Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N: Ventriculectomia stângă parţială pentru a îmbunătăţi funcţia ventriculară stângă în boala cardiacă în stadiu terminal. J Card Surg 1996;1:96-7.

Menicanti L, Donato M, pentru grupul RESTORE: Reconstrucţie ventriculară chirurgicală şi insuficienţă mitrală: Ce am învăţat din 10 ani de experienţă? Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:496-503.

Dor V, Donato M, Sabatier M, et al: Left ventricular reconstruction by endoventricular circular patch plasty repair: A 17-year experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:435-47.

Patel ND, Bairerro CJ, Williams JA, et al: Remodelarea ventriculară chirurgicală pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă avansată clinic şi disfuncţie ventriculară stângă severă. J Heart Lung Transplant 2005;24:2202-10.

Mahon N, O'Neill J, Young J, et al: Contemporary outcomes of ambulatorii trimişi pentru evaluarea transplantului cardiac la un centru terţiar de insuficienţă cardiacă: Impactul alternativelor chirurgicale.

J Cardiac Fail 2004;10:273-8.

Maxey T, Reece T, Ellman P, et al: Bypass-ul coronarian cu restaurare ventriculară este superior bypass-ului coronarian singur la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:428-34.

Isomura T, Suma H, Horii T şi colab.: Restaurarea ventriculului stâng la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată non-ischemică: factori de risc şi predictori ai rezultatului şi modificării funcţiei ventriculare pe termen mediu. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19: 684-9.

Yamaguch A, Adach H, Kawahito K, et al: Reconstrucţia ventriculară stângă beneficiază pacienţii cu cardiomiopatie ischemică dilatată. Ann Thorac Surg 2005;79;456-61.

Donato M, Toso A, Maioli M şi colab: Supravieţuire intermediară şi predictori ai morţii după restaurarea ventriculară chirurgicală. Sem Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:468-75.

Menicanti L, DiDonato M: Restaurare ventriculară chirurgicală şi insuficienţă mitrală. Sem Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:496-503.

Athananasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AWH şi colab.: Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienţei cardiace congestive datorate dilataţiei ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol 2004;44;1439-45.

Hernandez AF, Velazquez EJ, Dullum MKC şi colab.: Performanţa contemporană a procedurilor chirurgicale de restaurare ventriculară: Date de la baza de date naţională cardiacă a societăţii chirurgilor toracici. Am Heart J 2006, în presă.

Robbins J, Maniar P, Gotts W, şi colab: Prevalenţa şi severitatea insuficienţei mitrale în insuficienţa cardiacă sistolica cronică. Am J Cardiol 2003;91:360-2.

Carabello BA: Este vreodată prea târziu pentru a opera pacientul cu boală valvulară? J Am Coll Cardiol 2004;44:376-83.

Enriquez-Sarano M, Avierinos J, Messika-Zeitoun D şi colab.: determinanţi cantitativi ai rezultatului insuficienţei mitrale asimptomatice. N Engl J Med 2005;352:875-83.

Hillis G, Moller J, Pellikka P şi colab.: Semnificaţia prognostică a insuficienţei mitrale definite ecocardiografic precoce după infarctul miocardic acut. Am Heart J 2005;150:1268-75.

Cabell C, Rrichon B, Velazquez E şi colab.: Importanţa ecocardiografiei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă nonischemică severă: Al doilea studiu ecocardiografic prospectiv de evaluare a supravieţuirii amlodipinei randomizat (PRAISE-2). Am Heart J 2004;147:151-7.

Keolling T, Aaronson K, Cody R şi colab.: Semnificaţia prognostică a insuficienţei mitrale şi a insuficienţei tricuspidiene la pacienţii cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. Am Heart J 2002; 144:524-9.

Trichon B, Felker M, Shaw L şi colab: Relaţia dintre frecvenţa şi severitatea insuficienţei mitrale cu supravieţuirea în rândul pacienţilor cu disfuncţie sistolică a ventriculului stâng şi insuficienţă cardiacă. Am J Cardiol 2003;91:538-43.

Pierard L, Lancellotti P: Rolul insuficienţei mitrale ischemice în patogeneza edemului pulmonar acut. N Engl J Med 2004;351:1627-34.

Lancellotti P, Gerard P, Pierard L: Rezultatul pe termen lung al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi insuficienţă mitrală funcţională dinamică. Euro Heart J 2005;epub 6 aprilie 2005.

Levine R, Schwammenthal E: Regurgitarea mitrală ischemică în pragul unei soluţii: de la paradoxuri la concepte unificatoare. Circulation 2005;112:745-58.

Otto C: Evaluarea şi managementul insuficienţei mitrale cronice. N Engl J Med 2001;345:740-6.

Grande-Allen KJ, Borowski AG, Troughton RW, şi colab: Valvele mitrale aparent normale la pacienţii cu insuficienţă cardiacă demonstrează tulburări biochimice şi structurale: o matrice extracelulară şi un studiu ecocardiografic. J Am Coll Cardiol 2005;45:54-61.

Mehra M, Griffith B: Este regurgitarea mitrală o ţintă viabilă de tratament în insuficienţa cardiacă? J Am Coll Cardiol 2005;45:388-90.

Phillips HR, Levine FH, Carter JE şi colab.: Înlocuirea valvei mitrale pentru insuficienţa mitrală izolată: Analiza evoluţiei clinice şi a fracţiunii de ejecţie a ventriculului stâng postoperator târziu. Am J Cardiol 1981;48:647-54.

Bolling S, Pagani F, Deeb G şi colab.: Rezultatul pe termen intermediar al reconstrucţiei mitrale în cardiomiopatie. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:381-8.

Bishay E, McCarthy P, Cosgrove D şi colab: Chirurgia valvei mitrale la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:213-21.

Radovanociv N, Mihajlovic B, Selestiansky J, şi colab: Reductive annuloplasty of double orifices in patients with primary dilated cardiomyopathy. Ann Thorac Surg 2002;73:751-5.

Chen FY, Adams DH, Aranki SF şi colab: Repararea valvei mitrale în cardiomiopatie. Tiraj 1998;98 :II-124-7.

Calafiore A, Gallina S, Di Mauro M, et al: Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: Repair or replacement. Ann Thorac Surg 2001;71:1146-53.

Buffolo E, Machade de Paula I, Aguiar L, et al: End-stage cardiomyopathy and secondary mitral insufficiency surgical alternative with prosthesis implant and left ventricular remodeling. J Card Surg 2003;18:201-205.

Hung J, Papakostas, Tahta S şi colab.: Mecanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty. Tiraj 2004;110:II-85-90.

McGinley J, Berretta R, Bratinov G şi colab: Alterările subvalvulare promovează regurgitarea valvei mitrale crescute în cardiomiopatia dilatată progresivă. J Card Fail 2005;11: 343-50.

De Bonis M, Lapenna E, La Canna G şi colab: Repararea valvei mitrale pentru insuficienţa mitrală funcţională în cardiomiopatia dilatată în stadiu terminal: Rolul tehnicii „de la margine la margine". Tiraj 2005;112:I-402-8.

Nowicki E, Weintraub R, Birkmeyer N, et al: repararea şi înlocuirea supapei mitrale în nordul Noii Anglie. Am Heart J 2003;145:1058-62.

Savage E, Ferguson B, DiSesa V: Utilizarea reparaţiei valvei mitrale. Analiza experienţei contemporane a Statelor Unite ale Americii, raportată la baza de date naţională pentru cardiologie a Societăţii Chirurgilor Toracici. Ann Thorac Surg 2003;75:820-5.

Wu A, Aaronson K, Bolling S şi colab.: Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă mitrală şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol 2005;45:381-7.

Hauptman P, Rector T, Wentworth D, et al: Quality of life in advanced heart failure: Role of mitral regurgitation. Am Heart J 2006;151:213-8.

Diodata M, Moon M, Pasque M şi colab.: Repararea insuficienţei mitrale ischemice nu creşte mortalitatea şi nici nu îmbunătăţeşte supravieţuirea pe termen lung la pacienţii supuşi revascularizării arterei coronare: O analiză a propensităţii. Ann Thorac Surg 2004;78:794-9.

Trichon B, Glower D, Shaw L, şi colab.: Supravieţuirea după revascularizare coronariană, cu şi fără chirurgie mitrală, la pacienţii cu insuficienţă mitrală ischemică. Tiraj 2003;108:II-103-10.

Feldman T, Wasserman H, Herrmann H şi colab.: Repararea percutanată a valvei mitrale folosind tehnica edge-to-edge: rezultate de şase luni ale studiului clinic de fază I EVEREST. J Am Coll Cardiol 2005;46:2134-40.

Webb JG, Harnek J, Munt BI şi colab.: Anuloplastie mitrală transvenoasă percutanată: experienţă umană iniţială cu implantarea dispozitivului în sinusul coronar. Tiraj 2006;113: 851-5.

Shah PK: Conservarea matricei extracelulare cardiace prin reţinere pasivă a miocardului: O nouă paradigmă terapeutică emergentă în prevenirea remodelării adverse şi a insuficienţei cardiace progresive. Tiraj 2005;112:1245-7.

Kass DA, Baughman KL, Pak PH şi colab: Reverse remodeling from cardiomyoplasty in human heart failure: External constraint versus active assist. Tiraj 1995;91;2314-8.

Fukamachi K, McCarthy PM: Studiul clinic iniţial de siguranţă şi fezabilitate al dispozitivului de miosplint. J Card Surg 2005;20: S43-7.

Blom AS, Mukherjee P, Pilla JJ, et al: Dispozitivul de suport cardiac modifică geometria ventriculară stângă şi structura miocardică după infarctul miocardic. Circulation 2005;112:1274-83.

Sabbah HN: Remodelarea globală a ventriculului stâng cu dispozitivul de suport cardiac Acorn: constatări hemodinamice şi angiografice la câinii cu insuficienţă cardiacă. Heart Fail Rev 2005;10: 109-15.

Oz MC, Konertz WF, Kleber FX şi colab.: Experienţă chirurgicală globală cu dispozitivul de suport cardiac Acorn. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126;983-91.

Mann DL, Acker MA, Jessup M, şi colab.: Motivaţie, proiectare şi metode pentru un studiu clinic pivotal randomizat pentru evaluarea unui dispozitiv de suport cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III-IV a Asociaţiei de Sănătate din New York. J Card Fail 2004;10;185-92.

Strategii pentru managementul insuficienţei cardiace decompensate Michael M. Givertz, Lynne W. Stevenson şi Wilson S. Colucci

CUPRINS CAPITOLUL

Terminologie 385 Epidemiologie 385

Fiziopatologia 386 Factori precipitanţi comuni Management general 389 Managementul fluidelor 395

Terapia vasoactivă 396 Ajustarea medicamentelor orale Alte probleme de management 401 Consideraţii speciale 402 Direcţii viitoare 404

Insuficienţa cardiacă este un motiv frecvent de internare în spital, în special la pacienţii în vârstă.1 Majoritatea pacienţilor internaţi pentru insuficienţă cardiacă au fost diagnosticaţi anterior cu insuficienţă cardiacă, dar au dezvoltat ulterior decompensare clinică şi hemodinamică progresivă care duce la internare. Toţi pacienţii internaţi în spital cu insuficienţă cardiacă trebuie să fie supuşi unei evaluări clinice rapide pentru stratificarea riscului şi pentru determinarea gradului de creştere a presiunilor de umplere cardiacă şi adecvarea perfuziei sistemice. În plus, managementul eficient ar trebui să includă o căutare atentă a factorilor corectabili. În cazuri selectate, monitorizarea hemodinamică cu cateter de arteră pulmonară poate fi indicată în scopul iniţierii şi titrării terapiei inotrope, vasodilatatoare şi diuretice. Trebuie stabilite obiective clinice şi hemodinamice ale terapiei şi agenţi farmacologici specifici aleşi pentru a îndeplini aceste obiective. În cazurile de insuficienţă cardiacă refractară, evaluarea pentru implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară sau transplantul cardiac ar trebui efectuată la potenţialii candidaţi. Pentru candidaţii fără transplant cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal, strategiile care se concentrează pe managementul simptomelor şi îngrijirea la sfârşitul vieţii sunt adecvate.

TERMINOLOGIE

Insuficienţa cardiacă decompensată a fost definită ca insuficienţă cardiacă cu un debut relativ rapid al semnelor şi simptomelor, ducând la spitalizare sau vizite neplanificate la cabinet sau la urgenţe.2 Cele mai multe dintre aceste episoade rezultă din agravarea sau decompensarea insuficienţei cardiace cronice (Tabelul 17-1). a agravării simptomelor înainte de spitalizare (de exemplu, zile versus săptămâni sau luni). Cu toate acestea, aceşti termeni sunt lipsiţi de acurateţea diagnosticului şi sunt limitaţi de subiectivitatea istoricului medical aşa cum este furnizat de pacient sau interpretat de medic. Stadiul D de insuficienţă cardiacă, aşa cum este definit de ghidurile ACC/AHA,3 desemnează pacienţii cu insuficienţă cardiacă refractară care ar putea fi eligibili pentru strategii de tratament specializate, avansate (de exemplu, suport circulator mecanic, perfuzii continue inotrope) sau îngrijire la sfârşitul vieţii (Fig. 17-1). Aproximativ 30% din spitalizări se datorează insuficienţei cardiace de debut, denumită şi insuficienţă cardiacă acută, care poate fi cauzată de un sindrom coronarian acut, hipertensiune arterială necontrolată sau disfuncţie valvulară acută. Edemul pulmonar acut este un termen clinic folosit pentru a descrie pacienţii care prezintă o agravare rapidă a simptomelor asociate cu constatări fizice şi radiologice de congestie pulmonară datorită creşterii acute a presiunii capilare pulmonare.

EPIDEMIOLOGIE

Se estimează că cinci milioane de persoane din Statele Unite sunt tratate pentru insuficienţă cardiacă, cu 550.000 de cazuri noi diagnosticate în fiecare an.4 Prevalenţa insuficienţei cardiace creşte dramatic odată cu vârsta, apărând la 1% până la 2% dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 45 şi 54 de ani şi până la 10% dintre persoanele cu vârsta mai mare de 75.5. spitalizările pe an au crescut de la 377.000 la 970.000, o creştere de 157% (Fig. 17-2).4 Aproximativ 80% din totalul internărilor cu insuficienţă cardiacă au loc la pacienţii cu

vârsta peste 65 de ani; ca urmare, insuficienţa cardiacă este principalul diagnostic de externare în rândul beneficiarilor Medicare cu o durată medie de şedere de 5,3 zile.1 Registrele mari au definit recent datele demografice şi bolile concomitente asociate cu insuficienţa cardiacă acută decompensată (vezi Tabelul 17-1). Aproximativ 50% dintre pacienţi sunt femei şi aproape 75% au antecedente de insuficienţă cardiacă. Hipertensiunea arterială şi boala coronariană sunt prezente la mai mult de 50% dintre pacienţi, iar 30% sau mai mult dintre pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă prezintă diabet, fibrilaţie atrială şi insuficienţă renală.

Admiterea în spital cu insuficienţă cardiacă este asociată cu rezultate slabe pe termen scurt şi lung.7-9 Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE)

Tabelul 17-1 Date demografice şi comorbidităţi ale insuficienţei cardiace acute decompensate

ADHERE, Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată8; EHFS, Euro Heart Failure Survey7; OPTIMIZE-HF, Programul organizat de iniţiere a unui tratament salvator la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă registrul181; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; CAD, boala coronariană. Adaptat după Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al: Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005;96:11G.

ÎNGRIJIRI DE SPRIJIN

a urmărit rezultatele a peste 107.000 de spitalizări cu insuficienţă cardiacă şi a constatat o rată a mortalităţii în spital de 4,0%.8 În Euro Heart Failure Survey de peste 11.000 de internări, 6,9% dintre pacienţi au murit în timpul unei spitalizări pentru insuficienţă cardiacă. 26% până la 37% la 1 an.9 Pentru supravieţuitori, readmisia cu insuficienţă cardiacă este frecventă, variind de la 20% la 25% la 60 de zile şi crescând la aproape 50% la 6 luni.10,11.

Din cauza costurilor medicale directe, a dizabilităţii şi a pierderii locului de muncă, insuficienţa cardiacă are un impact economic enorm asupra sistemului de sănătate din SUA. În 2003, 3,6 miliarde dolari (5.456 dolari per externare) au fost cheltuiţi pentru beneficiarii Medicare pentru gestionarea în spital a insuficienţei cardiace.12 Costurile estimate de tratament pentru toţi pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă în 2005 au fost de 27,9 miliarde dolari.

FIziopatologie

Insuficienţă cardiacă cu funcţie sistolică redusă versus conservată

La pacienţii cu funcţie sistolică redusă (de exemplu, fracţia de ejecţie mai mică de 40%), insuficienţa cardiacă reflectă o anomalie a funcţiei contractile în care relaţia volumului presiunii terminale sistolice este deplasată în jos. Volumul telesistolic, volumul telediastolic şi presiunea finală diastolică sunt crescute, iar presiunile de umplere telediastolice crescute sunt transmise circulaţiei venoase pulmonare - rezultând semne şi simptome de congestie pulmonară. La unii pacienţi, presiuni crescute de umplere pe partea dreaptă provoacă congestie venoasă sistemică, ducând la simptome de suferinţă abdominală. Disfuncţia contractilă poate rezulta atât din leziuni directe, cât şi indirecte ale miocardului, inclusiv pierderea miocitelor după infarct miocardic, supraîncărcare cronică de volum sau presiune, toxine precum alcoolul sau doxorubicina sau un proces miocardic primar (de exemplu, cardiomiopatie dilatată idiopatică). Scăderea contractilităţii are ca rezultat o scădere a volumului stroke care duce la simptome de scădere a debitului cardiac.

Până la 50% dintre pacienţii internaţi în spital cu insuficienţă cardiacă au o funcţie sistolică a ventriculului stâng normală sau aproape normală (vezi Tabelul 17-1) şi se presupune că au o anomalie în funcţia diastolică.13,14 Relaţia volumului presiunii terminale diastolice poate fi deplasată în sus reflectând umplerea ventriculară afectată. Congestia vasculară pulmonară şi congestia venoasă sistemică rezultă din creşterea presiunilor end-diastolice ale ventriculului stâng şi, respectiv, drept. Disfuncţia diastolică se poate datora relaxării precoce afectate, rigidităţii camerei crescute sau ambelor,15 şi este frecvent asociată cu hipertensiune arterială şi complianţă vasculară anormală.16 Reglarea neadaptativă a volumului poate contribui, de asemenea, la insuficienţa cardiacă cu funcţia sistolica păstrată, iar dovezile sugerează

Figura 17-2 Ieşirile spitaliceşti pentru insuficienţă cardiacă în funcţie de sex în Statele Unite între 1970 şi 2002. În rândul bărbaţilor (linia roşie), numărul de ieşiri a crescut de la 90.000 pe an în 1970 la 430.000 pe an în 2002. În rândul femeilor (linia neagră), numărul de ieşiri a crescut de la 90.000 la 90000 pe an. 520.000 pe an în 2002. (De la Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. De la American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2005 Update. Dallas, Tex, American Heart Association, 2005.)

că la pacienţii vârstnici hipertensivi, extinderea volumului, disfuncţia renală şi anemia joacă un rol important în progresia bolii.17 Cauzele comune de bază ale insuficienţei cardiace cu funcţie sistolica păstrată includ ischemia şi hipertrofia ventriculară stângă; cardiomiopatiile restrictive, infiltrative şi hipertrofice sunt întâlnite mai rar.18,19.

Pentru a promova standardizarea în practică, au fost propuse criterii de diagnostic specifice pentru insuficienţa cardiacă diastolică.20 Cu toate acestea, este important de reţinut că insuficienţa cardiacă sistolica şi insuficienţa cardiacă diastolică nu se exclud reciproc. Deşi aceşti termeni pot sublinia un mecanism patofiziologic predominant la pacientul individual, mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă prezintă anomalii atât ale sistolei, cât şi ale diastolei. La pacientii cu cardiomiopatie ischemica, de exemplu, insuficienta cardiaca sistolica este cauzata atat de pierderea cronica a miocardului secundara infarctului, cat si de pierderea acuta a contractilitatii datorata ischemiei; insuficienţa cardiacă diastolică se datorează complianţei reduse cauzată de fibroza de substituţie cronică şi reducerii acute a distensibilităţii prin ischemie. În scopul managementului pacientului, principii similare sunt adesea aplicate pacienţilor, indiferent de fracţia de ejecţie. Cu toate acestea, cele mai multe dintre instrumentele de diagnostic şi strategiile de tratament aprobate au fost validate la pacienţii cu funcţie sistolică redusă. În registrul ADHERE, mortalitatea în spital a fost mai scăzută la pacienţii cu funcţie sistolice păstrată (2,8% faţă de 3,9%), deşi unitatea de terapie intensivă şi durata totală a şederii au fost similare.21 Discuţii mai complete despre insuficienţa cardiacă diastolică pot fi găsite în capitolul 14 şi în alte părţi22.

Mecanisme compensatorii acute

În prezenţa unei anomalii primare a funcţiei contractile, inima depinde de o serie de mecanisme compensatorii pentru a menţine debitul cardiac adecvat şi perfuzia organelor vitale (discutate în detaliu în capitolul 21 din HD7e). În mod acut, performanţa ventriculară poate fi menţinută în limite normale printr-o creştere a preîncărcării: cu cât este mai mare preîncărcare, cu atât este mai mare forţa de contracţie ventriculară şi cu atât volumul stroke este mai mare. Cu toate acestea, mecanismul Frank-Starling este avantajos doar dacă relaţia dintre preîncărcare şi contractilitate este pozitivă. Deşi această relaţie poate fi valabilă în cazul ischemiei acute cu dimensiuni normale ale camerei, în insuficienţa cardiacă sistolică cronică asociată cu dilatarea ventriculului stâng, curba funcţiei ventriculare poate fi plată la volume diastolice mai mari (Fig. 17-3A). O umplere crescută poate duce la o creştere redusă a debitului cardiac, iar creşterea suplimentară a presiunii diastolice poate duce la creşterea tensiunii pe perete, scăderea perfuziei subendocardice şi agravarea insuficienţei mitrale. Studiile hemodinamice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată au arătat că volumele stroke maxime pot fi atinse prin scăderea presiunii capilare pulmonare (PCWP) în intervalul normal cu vasodilatator parenteral (vezi Fig. 17—3B) şi terapie diuretică. cardiomiopatie ischemică sau neischemică dilatată, dar poate reflecta, de asemenea, aportul de oxigen îmbunătăţit la miocard şi/sau scăderea cererii.

În plus faţă de modificările bătăi la bătăi ale funcţiei contractile determinate de mecanismul Frank-Starling, stabilizarea pe termen scurt a debitului cardiac sau a tensiunii arteriale poate fi realizată prin activarea sistemului nervos simpatic şi a sistemelor renină-

angiotensină-aldosteron. Scăderea presiunii de perfuzie sesizată de receptorii sinusului carotidian şi arcului aortic are ca rezultat creşterea activităţii simpatice şi scăderea activităţii sistemului nervos parasimpatic. Consecinţele unei creşteri a catecolaminelor circulante în timpul decompensării cardiace includ creşterea frecvenţei cardiace şi contractilităţii pentru a creşte debitul cardiac, vasoconstricţie sistemică pentru a creşte preîncărcarea şi menţinerea tensiunii arteriale sistolice şi redistribuirea fluxului sanguin departe de piele şi paturile splanhnice către inimă şi sistemul nervos central. Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron acţionează împreună cu creşterea activităţii simpatice pentru a menţine presiunea arterială. Nivelurile crescute de angiotensină II circulantă au ca rezultat vasoconstricţie sistemică şi extindere a volumului intravascular - ultimul efect datorită secreţiei crescute de aldosteron de către cortexul suprarenal şi

Figura 17-3 Efecte de preîncărcare şi postîncărcare asupra debitului cardiac/volumului vascular cerebral la pacienţii cu funcţie sistolica ventriculară stângă normală (NL) şi scăzută (IC). A, Curba funcţiei ventriculare la pacienţii cu IC poate fi plată la presiuni de umplere mai mari. Astfel, creşterea suplimentară a presiunii diastolice din ventricul stâng (LVEDP) poate duce la nicio modificare a volumului vascular (SV). B, Alternativ, o reducere a rezistenţei vasculare sistemice (SVR) prin terapia vasodilatatoare poate duce la o creştere semnificativă a SV.

retenţie de sodiu şi apă de către rinichi. Nivelurile circulante crescute de arginină vasopresină24 şi endotelină25 pot contribui, de asemenea, la extinderea volumului şi vasoconstricţia în insuficienţa cardiacă decompensată. Ca răspuns la o creştere a presiunii şi a volumului intracardiac, peptidele natriuretice atriale şi de tip B sunt secretate din camerele cardiace şi acţionează ca hormoni de contrareglare provocând vasodilataţie, diureză, natriureză şi antagonism al aldosteronului şi endotelinei.

Leziuni miocardice

Nivelurile circulante ale troponinelor cardiace sunt crescute în serul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată26 şi pot creşte în continuare în timpul episoadelor de decompensare acută în absenţa ischemiei27. Aceste observaţii clinice ridică posibilitatea ca insuficienţa cardiacă decompensată să fie asociată cu o pierdere accelerată a miocitelor cardiace,28 care, la rândul său, contribuie la remodelarea ventriculară şi la progresia bolii.
Mecanismele de bază

Tabelul 17-2 Factori potenţial reversibili care contribuie la decompensare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

Ischemia miocardică

Hipertensiune arterială necontrolată

Tahiaritmii sau bradiaritmii

Nerespectarea medicamentelor şi/sau restricţia de sare şi lichide

Consum mare de alcool

Hipoxie periodică (de exemplu, din cauza apneei în somn)

Anemie

Boală virală recentă

Medicamente noncardiace care cauzează retenţie de lichide (de exemplu, AINS, TZD)

Insuficienţă renală acută sau acută pe cronică

Hipertiroidismul

AINS, medicament antiinflamator nesteroidian;

TZD, tiazolidindionă.

de pierdere de miocite includ necroza şi apoptoza. În plus faţă de ischemie, mai mulţi stimuli apoptotici sunt activi în stabilirea decompensării acute, inclusiv stresul oxidativ, încordarea mecanică şi neurohormoni (de exemplu, norepinefrina şi angiotensina).

FACTORI PRECIPITATORI COMUNI

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă pot fi asimptomatici sau uşor simptomatici, fie pentru că insuficienţa cardiacă este uşoară, fie pentru că mecanismele compensatorii ajută la echilibrarea sau normalizarea funcţiei cardiace. Simptomele insuficienţei cardiace care necesită internare în spital se pot dezvolta atunci când unul sau mai mulţi factori precipitanţi cresc volumul de muncă cardiac şi perturbă echilibrul în favoarea decompensării (Tabelul 17-2). Factorii specifici pot fi identificaţi în 50% până la 90% din internări şi sunt adesea corectabili.29,30 Într-un studiu pe 435 de pacienţi internaţi neelectiv într-un spital urban cu diagnostic de insuficienţă cardiacă, durerea toracică acută şi nerespectarea medicamentelor sau a dietei au fost factorii precipitanţi în 33% şi, respectiv, 21%, rata de insuficienţă cardiacă este deosebit de ridicată în rândul insuficienţei cardiace.31 persoane.32 Nerespectarea medicamentelor prescrise pentru insuficienţă cardiacă sau nerespectarea restricţiilor alimentare poate duce la retenţia progresivă de lichide şi la agravarea congestiei. Cu toate acestea, terapia inadecvată nu este întotdeauna cauzată de nerespectarea pacientului. Subutilizarea de către medic a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi a P-blocantelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este bine documentată.

Aritmiile cardiace sunt frecvente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi adesea precipită sau exacerbează episoade de decompensare moderată până la severă.35,36 Fibrilaţia atrială cu răspuns ventricular rapid duce la presiuni atriale crescute şi poate reduce şi mai mult

debitul cardiac la un pacient cu rezervă sistolica iniţială limitată. funcţia sistolică sau diastolică sau ambele, prin creşterea necesarului miocardic de oxigen. În plus, a

tahicardia complexă îngustă obişnuită poate fi ocazional interpretată greşit ca origine sinusală atunci când, de fapt, este prezentă flutterul atrial sau tahicardia de reintrare ganglionară atrioventriculară. În unele cazuri, aritmiile atriale pot fi cauza principală a unei cardiomiopatii mediate de tahicardie, care este potenţial reversibilă cu terapie antiaritmică eficientă sau ablaţie cu radiofrecvenţă.39,40 Evaluarea funcţiei tiroidiene este justificată în cazul aritmiilor atriale cu debut nou, în special la vârstnici.

Deşi mai puţin frecvente decât aritmiile atriale, tahicardia ventriculară susţinută sau paroxistică nesusţinută asociată adesea cu terapiile cu defibrilator-cardioverter implantabil (ICD) pot precipita internarea în spital la un pacient cu afectarea funcţiei ventriculare stângi. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţia sistolică redusă sau păstrată, bradiaritmiile simptomatice se pot datora disfuncţiei sinusurilor intrinseci sau a nodulului atrioventricular, efectelor adverse ale medicamentelor sau anomaliilor electrolitice (de exemplu, hiperkaliemie). Recunoaşterea precoce şi gestionarea agresivă a aritmiilor cardiace pot fi esenţiale pentru atingerea obiectivului recompensării. Cu toate acestea, trebuie amintit că, pe lângă precipitarea insuficienţei cardiace, aritmiile pot fi cauzate de insuficienţă cardiacă sau pot rezulta din efectele proaritmice ale medicamentelor utilizate în tratamentul insuficienţei cardiace. Deşi nu este o aritmie în sine, asincronia ventriculară indusă de stimularea ventriculară dreaptă este asociată cu un risc crescut de spitalizare pentru insuficienţă cardiacă şi fibrilaţie atrială şi justifică luarea în considerare a stimularii biventriculare.41

Ischemia sau infarctul miocardic trebuie considerate ca un posibil precipitant, nu numai la pacientii cu boala cardiaca ischemica cunoscuta care prezinta insuficienta cardiaca, ci si la pacientii cu alte forme de boala cardiaca. De exemplu, pacienţii cu insuficienţă cardiacă anterioară secundară hipertensiunii arteriale sau bolilor cardiace valvulare pot fi bine compensaţi până când dezvoltă angină instabilă sau sindrom coronarian acut. Pacienţii diabetici cu ischemie silenţioasă sau infarct pot prezenta, de asemenea, insuficienţă cardiacă insidioasă. Infecţia este o altă cauză frecventă a insuficienţei cardiace. Într-un studiu realizat de Tsuyuki şi colegii de muncă29, 11% dintre pacienţii cu o exacerbare a insuficienţei cardiace au avut pneumonie. Infecţiile virale obişnuite, inclusiv gripa A şi virusul respirator sinciţial (RSV),42 pot provoca, de asemenea, afectarea acută pe cronică a funcţiei ventriculare şi să precipite o internare cu insuficienţă cardiacă decompensată. Nu se ştie dacă infecţia virală directă a miocardului, inflamaţia miocardică sau disfuncţia miocardică secundară citokinelor circulante sau locale joacă un rol semnificativ la astfel de pacienţi. Ghidurile recomandă ca toţi pacienţii cu simptome actuale sau anterioare de insuficienţă cardiacă să primească vaccinări anuale împotriva gripei, care s-a dovedit că reduc rata gripei cu 40% până la 50%.3,43

Condiţiile comorbide care sunt frecvente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi care pot exacerba simptomele care duc la spitalizare includ hipertensiunea arterială necontrolată şi anemia (vezi Tabelul 17-1). În plus, dezvoltarea insuficienţei renale acute sau acute pe

cronice poate afecta şi mai mult capacitatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de a excreta sodiu sau apă liberă şi, prin urmare, poate exacerba retenţia de lichide.44 Alţi factori potenţial corectabili care contribuie la decompensarea insuficienţei cardiace includ consumul excesiv de alcool45,46 şi medicamentele care fie deprimă funcţia miocardică, fie provoacă blocante de apă şi sare. (de exemplu, antiinflamatoare nesteroidiene, tiazolidindione).47,48 Este esenţială să se caute aceste cauze şi alte cauze precipitante mai puţin frecvente (de exemplu, hipertiroidie, embolie pulmonară) la pacienţii internaţi în spital cu insuficienţă cardiacă deoarece nerecunoaşterea acestora poate duce la insuficienţă cardiacă refractară sau recurentă.

MANAGEMENT GENERAL

Evaluarea iniţială a pacientului

Indiferent de etiologia sau precipitantul subiacent, pacienţii internaţi în spital pentru tratamentul insuficienţei cardiace au potenţialul de deteriorare hemodinamică, inclusiv dezvoltarea şocului cardiogen. Prin urmare, o evaluare rapidă la pat a stării circulatorii şi a ritmului cardiac şi evaluarea ischemiei ar trebui efectuate chiar înainte de a fi revizuite fişele medicale sau studiile de diagnostic. Pe lângă excluderea unui sindrom coronarian acut care poate necesita revascularizare urgentă sau tromboliza, trebuie căutate dovezi pentru creşterea marcată a presiunii de umplere intracardiacă şi/sau inadecvarea perfuziei sistemice. În anumite cazuri, poate fi necesară iniţierea terapiei inotrope sau vasopresoare înainte de a obţine date de diagnostic suplimentare sau măsurători hemodinamice invazive. Cu toate acestea, la majoritatea pacienţilor care sunt mai stabili din punct de vedere clinic, o revizuire completă a istoricului medical şi un examen fizic detaliat pot oferi informaţii importante cu privire la cauza subiacentă şi precipitanţii acut de insuficienţă cardiacă, precum şi ţintele adecvate ale terapiei.

Stratificarea riscurilor

Informaţiile clinice obţinute în momentul internării pentru insuficienţă cardiacă pot ajuta la prezicerea rezultatelor în timpul spitalizării şi după externare. Chin şi Goldman au încercat mai întâi să determine riscul unei complicaţii majore sau deces la 435 de pacienţi internaţi neelectiv la un spital universitar urban cu insuficienţă cardiacă.49 Două treimi dintre pacienţi aveau antecedente de insuficienţă cardiacă. În comparaţie cu pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu debut nou, aceşti pacienţi erau mai în vârstă şi aveau mai multe comorbidităţi, fracţiunea de ejecţie a ventriculului stâng mai scăzută şi tensiunea arterială iniţială mai mică. Într-o analiză multivariată, predictorii independenţi ai decesului în spital sau a complicaţiilor majore care au fost observaţi la momentul internării au fost o tensiune arterială sistolica mai mică de 90 mm Hg, frecvenţa respiratorie mai mare de 30 respiraţii pe minut, sodiu seric mai mic sau egal cu 135 mEq/L şi modificări electrocardiografice ischemice care nu sunt cunoscute a fi vechi.

Folosind datele din registrul ADHERE, Fonarow şi colegii8 au căutat să dezvolte un instrument practic la pat pentru stratificarea riscului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă

acută decompensată. Cohortele de derivare şi validare a peste 65.000 de înregistrări ale pacienţilor au fost supuse analizei arborelui de clasificare şi regresie (CART) pentru a identifica predictorii mortalităţii în spital. Pe baza acestei analize empirice, cel mai bun predictor al mortalităţii a fost un nivel de admisie crescut de azot ureic din sânge (mai mare sau egal cu 43 mg/dL), urmat de tensiune arterială sistolică scăzută (mai puţin de 115 mm Hg) şi creatinine serice crescute (mai mare sau egală cu 2,75 mg/dL). Un arbore de risc simplu a identificat grupuri de pacienţi cu rate de mortalitate

variind de la 2,3% la 19,8% (Tabelul 17-3). Predictorii suplimentari clinici şi de laborator ai rezultatelor adverse obţinuţi în momentul internării în spital includ prezenţa congestiei50, etiologia ischemică51, fracţia de ejecţie redusă,21 anemia,52 hiponatremia, niveluri crescute de peptidă natriuretică de tip B (BNP)53,54 şi troponine cardiace pozitive.27

Evaluarea clinică a presiunilor de umplere intracardiacă

Cele mai multe spitalizări pentru insuficienţă cardiacă decompensată apar mai degrabă din cauza congestiei decât a debitului cardiac scăzut.7,55 Deşi congestia este adesea evidentă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută, creşterea marcată a presiunii de umplere poate fi subapreciată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică.56 Într-un studiu efectuat pe pacienţi cu insuficienţă cardiacă needematoasă, hipervolemia nerecunoscută a fost prezentă pentru o capacitate pulmonară redusă de 65% şi a fost prezisă57. drenajul limfatic rezultat din congestia pulmonară cronică poate duce la situaţii clinice în care PCWP care depăşeşte 30 până la 35 mm Hg sunt tolerate. În schimb, antecedentele de dispnee la efort este frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi nu are specificitatea de a detecta presiuni crescute de umplere cardiacă. Mecanismele alternative ale dispneei includ scăderea funcţiei pulmonare, creşterea impulsului ventilator şi oboseala muşchilor respiratori.58,59 Deloc surprinzător, cercetătorii nu au reuşit să demonstreze o corelaţie strânsă între simptomele toleranţei la efort şi măsurile performanţei ventricularului stâng în repaus la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, dispneea la efort minim sau în repaus, inclusiv ortopneea şi dispneea paroxistică nocturnă, sunt indicii istorice mai specifice pentru creşterea presiunii de umplere pe partea stângă la pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă cunoscută. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă biventriculară, disconfort abdominal, saţietate precoce, greaţă, vărsături şi anorexie sugerează creşterea presiunii de umplere pe partea dreaptă. În plus, modificările simptomelor iniţiale la un pacient individual pot sugera o agravare importantă clinic a insuficienţei cardiace.

Ralele sunt un semn relativ specific, dar insensibil, al congestiei vasculare pulmonare. Într-o serie de pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţie de ejecţie redusă, rafale au fost prezente la doar 60% dintre pacienţii cu un PCWP crescut.60 Cu toate acestea, răni au fost detectate şi la 16% dintre pacienţii cu PCWP normal şi pot fi datorate bolii pulmonare sau pleurale coexistente. În registrul ADHERE, rale au fost prezente la două treimi dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată.21 Semnele de creştere a presiunii de umplere pe partea dreaptă, inclusiv distensia venoasă jugulară, ascită şi edem periferic, sunt indicatori relativ fiabili ai presiunii de umplere pe partea stângă crescută. distensia poate apărea fără semne de congestie pe partea stângă. Variabilitatea semnificativă între

observatori în ceea ce priveşte amploarea elevaţiei venoase jugulare îi limitează utilitatea la pat.61 Atât ascita, cât şi edemul periferic sunt semne mai puţin sensibile de supraîncărcare de volum decât distensia venoasă jugulară, în special la adulţii tineri, şi pot fi precedate de dezvoltarea hepatomegaliei sensibile. Un al treilea zgomot cardiac poate sugera prezenţa unei cardiomiopatii nediagnosticate anterior, dar prezenţa acestuia nu este nici sensibilă, nici specifică pentru insuficienţa cardiacă acută decompensată. Intensitatea crescută a componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac în asociere cu un suflu holosistolic sugerează hipertensiune pulmonară datorată insuficienţei cardiace cronice şi regurgitare mitrală şi/sau tricuspidiană asociată.

Rareori, examinatorii cu experienţă pot folosi manevra Valsalva la pat cu determinarea sfigmomanometrică a răspunsului tensiunii arteriale pentru a ajuta la clarificarea presiunii de umplere a ventriculului stâng.62 Cu toate acestea, efortul limitat al pacientului din cauza dispneei sau disconfortului şi aritmiile pot interfera cu această examinare. Pentru determinarea neinvazivă a presiunii de umplere a ventriculului stâng, au fost dezvoltate un dispozitiv automat care cuantifică răspunsul tensiunii arteriale la manevra Valsalva63, precum şi tehnici de ecocardiografie Doppler tisulară64 şi îmbunătăţite cu contrast. În plus, monitorizarea impedanţei intratoracice65 şi analiza volumului plasmatic57 sunt metode noi de evaluare a stării fluidelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, lipsesc date prospective care să demonstreze utilitatea acestor noi „instrumente" în managementul pacienţilor.

Ca şi examenul fizic, radiografia toracică de rutină s-a dovedit a fi un instrument clinic insensibil pentru demonstrarea congestiei în cadrul insuficienţei cardiace cronice.66 Într-un studiu, 68% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată şi PCWP > 25 mm Hg au prezentat semne minime sau deloc de congestie pulmonară la radiografiile toracice la internare. Efuziunile pleurale bilaterale sau unilaterale sunt frecvente în insuficienţa cardiacă acută decompensată68 şi pot să nu răspundă neapărat la diureză. În aceste cazuri, toracocenteza ghidată cu ultrasunete69 sau toracostomia cu tub toracic poate fi necesară pentru a ameliora detresa respiratorie şi pentru a îmbunătăţi oxigenarea arterială.

Evaluarea clinică a perfuziei sistemice

Oboseala şi slăbiciunea, care sunt plângeri frecvente la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, se pot datora debitului cardiac redus şi perfuziei slabe a muşchilor scheletici. În plus, vasodilataţia anormală dependentă de endoteliu, oboseala muşchilor respiratori şi alterarea structurii şi funcţiei muşchilor scheletici pot contribui la intoleranţa la efort în insuficienţa cardiacă.70 Totuşi, oboseala este un simptom nespecific care poate fi cauzat de multe boli noncardiopulmonare (de exemplu, anemie, insuficienţă renală, depresie), somn dezordonat (de exemplu, blocarea picioarelor), sedative) sau anomalii electrolitice. Dacă un pacient este internat în spital cu insuficienţă cardiacă decompensată, obtuzia mentală sau anurie sugerează foarte mult o perfuzie redusă critic. O istorie mai subtilă a mentalităţii modificate, cum ar fi lipsa de concentrare sau de memorie, poate fi obţinută de la un membru al familiei. În stările severe cu debit scăzut, pacientul poate apărea anxios sau diaforetic sau poate prezenta semne de foame de aer. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată pot fi cahectici

dintr-o stare de debit scăzut şi dezechilibru catabolic/anabolic,71 în timp ce cei cu insuficienţă cardiacă cu debut mai recent vor fi bine hrăniţi. Alte semne fizice de hipoperfuzie acută includ extremităţi reci, cianoză digitală sau circum-orală şi hipotensiune arterială marcată cu puls rapid şi firav. Pulsus alternans semnifică boala miocardică avansată şi tinde să fie prezent în timpul tahicardiei.

În măsurarea neinvazivă a tensiunii arteriale, este important să se dezumfle lent manşeta, ascultând cu atenţie pentru a defini tensiunea arterială sistolica şi presiunea pulsului, în special la pacienţii cu fibrilaţie atrială. Studiile anterioare au arătat că atunci când presiunea pulsului este mai mică de 25% din tensiunea arterială sistolica, există o probabilitate mare ca indicele cardiac să fie sub 2,2 litri/minut/m2.56 Astfel, la un pacient cu insuficienţă cardiacă severă, o tensiune arterială de 100/90 mm Hg poate fi mai îngrijorătoare decât o tensiune arterială de 80/50 mm Hg. Cu toate acestea, datele preliminare din Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) demonstrează lipsa corelaţiei între evaluarea estimată şi cea invazivă a indicelui cardiac.72

Evaluare de laborator

Studiile de rutină de chimie şi hematologie obţinute la internare pot fi utile în evaluarea iniţială a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă decompensată şi în formularea unui plan terapeutic. Hiponatremia diluţională poate rezulta dintr-o combinaţie de restricţie de sodiu, diureză agresivă şi o capacitate afectată de a excreta apa liberă.73,74 Nivelurile circulante crescute de renină şi vasopresină sunt de asemenea mediatori importanţi ai hiponatremiei în insuficienţa cardiacă. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron îi poate predispune pe aceşti pacienţi la dezvoltarea hipotensiunii arteriale, înrăutăţirea funcţiei renale şi hiperkaliemie la iniţierea sau reprovocarea cu un inhibitor ECA. Utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene ar trebui evitată la pacienţii hiponatremici deoarece acestea pot agrava anomaliile hemodinamice şi pot provoca agravarea funcţiei renale.47

Diureticele prelungite, cu doze mari, pot predispune pacienţii la hipokaliemie şi hipomagnezemie75, ambele fiind asociate cu un risc crescut de aritmii ventriculare. Hiperkaliemia poate rezulta din reduceri marcate ale ratei de filtrare glomerulară şi livrare inadecvată de sodiu în tubul renal distal. Excesul de potasiu corporal total poate fi exacerbat prin utilizarea inhibitorilor ECA, a suplimentelor de potasiu sau a antagoniştilor receptorilor de aldosteron.76 Riscul de aritmii hiperkalemice pare să fie cel mai mare în timpul înlocuirii cu potasiu, când concentraţiile intracelulare de potasiu sunt încă scăzute; iar hiperkaliemia este o cauză frecventă de morbiditate iatrogenă, şi chiar mortalitate, în timpul unei spitalizări cu insuficienţă cardiacă. Alte anomalii de laborator care pot complica gestionarea insuficienţei cardiace decompensate includ creşterea enzimelor hepatice, hiperbilirubinemia şi prelungirea timpului de protrombină. Dacă insuficienţa cardiacă dreaptă este de lungă durată, ciroza cardiacă poate duce la hipoalbuminemie şi o exacerbare a acumulării de lichid extravascular, precum şi la o vasodilataţie inadecvată. Nivelurile scăzute de prealbumină serice şi nivelurile crescute de proteină C reactivă sunt

markeri proinflamatori asociaţi cu caşexia la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, nivelurile de azot ureic din sânge şi creatininei serice sunt crescute secundar reducerii fluxului sanguin renal şi ratei de filtrare glomerulară. Scăderea perfuziei renale poate precipita crize de necroză tubulară acută şi poate duce la reducerea masei renale. Alţi factori care contribuie la prezentarea disfuncţiei cardiace şi renale combinate sau „sindrom cardiorenal”77 includ un echilibru alterat al hormonilor vasoconstrictori şi vasodilatatori şi comorbidităţi precum diabetul şi hipertensiunea arterială. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, mai multe clase de medicamente utilizate în mod obişnuit, inclusiv inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron şi diuretice, pot exacerba insuficienţa renală. În timpul unei spitalizări cu insuficienţă cardiacă, aproximativ 25% dintre pacienţi vor dezvolta o înrăutăţire a funcţiei renale definită variabil ca o creştere a creatininei serice cu 0,3 mg/dL sau cu 25% peste valoarea iniţială. Mecanismele care stau la baza agravării funcţiei renale rămân necunoscute, dar se crede că includ reduceri induse de diuretice ale ratei de filtrare glomerulară şi activarea neurohormonală. Din punct de vedere clinic, înrăutăţirea funcţiei renale duce adesea la întreruperea terapiei diuretice şi la întreruperea altor agenţi care modifică boala, cum ar fi inhibitorii ECA (Tabelul 17-4). Înrăutăţirea funcţiei renale este un predictor independent al duratei crescute a şederii şi al mortalităţii excesive atât în spital, cât şi după externare.44

Peptide natriuretice de tip B

Peptida natriuretică de tip B (BNP) este sintetizată şi secretată de ventriculii cardiaci ca răspuns la creşterea tensiunii peretelui sau a presiunii de umplere. Pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) este un fragment inactiv care rezultă din scindarea BNP din pro-hormonul său. Atât BNP, cât şi NT-proBNP pot fi utilizate pentru a ajuta la diagnosticarea şi stratificarea riscului pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută decompensată.53,54,78 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolica redusă, nivelurile BNP sunt crescute în raport cu severitatea bolii şi oferă informaţii prognostice independente puternice. Nivelurile plasmatice ale BNP sunt, de asemenea, crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică păstrată, se corelează cu stresul peretelui79 şi pot prezice supravieţuirea.80 În

Tabelul 17-4 Consecinţe potenţiale ale înrăutăţirii funcţiei renale în timpul internării pentru insuficienţă cardiacă

Externarea din spital este amânată

Dozele de diuretice sunt scăzute, adesea în ciuda congestiei persistente

Inhibitorii ECA, ARA şi antagoniştii receptorilor de aldosteron sunt întrerupte

Medicamentele noncardiace (de exemplu, antibioticele) sunt ajustate în funcţie de doză

Agenţii inotropi pozitivi sunt iniţiaţi pentru a „creşte perfuzia renală”

Cateterul arterei pulmonare este plasat pentru a evalua hemodinamica

Cateterul Foley este plasat pentru a înregistra debitul de urină

Ecografia renală este ordonată pentru a exclude uropatia post-obstructivă

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină.

setarea acută, nivelurile scăzute sau normale ale BNP (de exemplu, mai puţin de 100 pg/mL) au o valoare predictivă negativă rezonabil de mare pentru excluderea insuficienţei cardiace ca cauză a dispneei.

Într-un studiu al pacienţilor care se prezentau la camera de urgenţă cu dificultăţi de respiraţie, pacienţii cu insuficienţă cardiacă diastolică au avut niveluri mai scăzute de BNP în comparaţie cu cei cu insuficienţă cardiacă sistolica (mediana 413 pg/mL şi, respectiv, 812 pg/ml) (Fig. 17-4).81 Cu toate acestea, BNP a adăugat doar o valoare discriminatorie modestă în diferenţierea acestor două grupuri. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, nivelurile BNP se corelează doar modest cu presiunile de umplere a VS,82 iar acurateţea diagnosticului BNP pentru prezicerea unui PCWP crescut este limitată de o rată ridicată de falsenegative. Nivelurile BNP scad în paralel cu o reducere a presiunilor de umplere în timpul terapiei diuretice şi vasoactive acute, iar modificarea BNP (Fig. 17-5A) şi BNP predispus la descărcare (vezi Fig. 17-5B) sunt predictori independenţi ai evenimentelor ulterioare.53 În practică, totuşi, nivelurile BNP pot varia substanţial între indivizii cu acelaşi grad de insuficienţă cardiacă (17-5 T). De exemplu, nivelurile de peptide natriuretice sunt mai ridicate la femei, cresc odată cu vârsta şi insuficienţa renală şi scad odată cu obezitatea.83 În prezent, nu există un rol dovedit pentru terapia ghidată de BNP în spital, deşi un nivel de BNP obţinut în momentul prezentării la camera de urgenţă poate scădea utilizarea resurselor84.

Management noninvaziv versus invaziv

Deşi tiparele de practică diferă foarte mult, majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută decompensată pot fi gestionaţi în siguranţă şi eficient pe o unitate de telemetrie cardiacă fără monitorizare invazivă. Admiterea într-o unitate de terapie intensivă ar trebui rezervată pacienţilor cu: (1) instabilitate hemodinamică care necesită titrarea terapiei vasoactive, plasarea unui cateter de arteră pulmonară sau suport circulator mecanic; (2) ritmuri cardiace instabile care necesită cardioversie, defibrilare sau stimulare temporară; (3) insuficienţă respiratorie acută care necesită ventilaţie neinvazivă sau mecanică; sau (4) insuficienţă renală severă care necesită gestionarea electroliţilor şi luarea în considerare urgentă a dializei. Pentru toţi pacienţii, trebuie stabilite obiectivele clinice ale terapiei (Tabelul 17-6), inclusiv ameliorarea

Nesistolic Sistolic

n = 165 n = 287

Figura 17-4 Diagrame cu casete şi mustăţi care arată nivelurile mediane de BNP la pacienţii care se prezintă la departamentul de urgenţă cu dispnee nedatorită insuficienţei cardiace (non-CHF) în comparaţie cu pacienţii cu un diagnostic final adjudecat de insuficienţă cardiacă diastolică (nonsistolice) versus insuficienţă cardiacă sistolică. (De la Maisel AS, McCord J, Nowak RM, şi colab.: Peptida natriuretică de tip B la pat în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace cu fracţiune de ejecţie redusă sau conservată. Rezultatele studiului multinaţional Breathing Not Properly. J Am Coll Cardiol 2003;41:2010.)

simptome legate de congestie, cum ar fi ortopneea şi plinătatea abdominală şi îmbunătăţirea simptomelor de debit cardiac scăzut (de exemplu, oboseală, anorexie). Descoperirile fizice ale supraîncărcării de volum, inclusiv distensia venoasă jugulară, edemul extremităţilor inferioare, hepatomegalia şi ascita, ar trebui să fie, de asemenea, ţinta terapiei. În ciuda îngrijirii optime, nu toţi pacienţii vor fi lipsiţi de congestie în momentul externării, inclusiv pacienţii la care diureza este limitată de agravarea funcţiei renale, hipotensiune arterială sau ambele. Dacă este posibil, pacientul trebuie externat cu o tensiune arterială sistolică peste 80 mm Hg şi extremităţi calde.

Introducerea unui cateter de arteră pulmonară în scopul monitorizării hemodinamice poate fi utilă la pacienţi selectaţi, dar nu este recomandată pentru gestionarea de rutină a insuficienţei cardiace acute decompensate. După cum s-a descris mai sus, o evaluare rezonabilă neinvazivă a statusului volumului şi a adecvării perfuziei poate fi obţinută prin istoric şi examen fizic. Dacă sunt evidente presiuni de umplere sever crescute, perfuzie redusă în mod critic sau ambele, plasarea unui cateter de arteră pulmonară nu trebuie să aibă prioritate faţă de iniţierea terapiei adecvate (de exemplu, diuretice parenterale, agenţi inotropi sau vasopresori pozitivi). În anumite cazuri, măsurătorile hemodinamice vor fi utile în alegerea şi titrarea agenţilor parenterali pentru a optimiza condiţiile de încărcare şi pentru a îmbunătăţi rapid starea clinică. Cu toate acestea, utilizarea clinică de rutină a cateterului de arteră pulmonară pentru gestionarea insuficienţei cardiace nu s-a dovedit eficientă în studiile clinice observaţionale sau controlate.

Într-un studiu observaţional al pacienţilor în stare critică cu o varietate de afecţiuni, inclusiv insuficienţă respiratorie acută, insuficienţă de organe multisistemice şi insuficienţă cardiacă, cateterizarea inimii drepte a fost asociată cu o creştere a morţii de 30 de zile.

Figura 17-5 Supraviețuirea fără spitalizare conform A, modele de răspuns al proBNP N-terminal (NT-proBNP) în timpul tratamentului intraspitalic al insuficienței cardiace: scădere cu >30% din valoarea inițială (linia roz), modificată cu mai puțin de 30% (linia roșie) sau crescută cu >30% (linia neagră); B, nivelul NT-proBNP la descărcare (mediană 4137 pg/mL). (De la Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al: N-terminal-pro-brain peptide natriuretic prezice rezultatul după externarea din spital la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation 2004;110:2168.)

Tabelul 17-5 Variabilitatea biologică și clinică a nivelurilor de peptide natriuretice de tip B

Tabelul 17-6 Obiective generale în tratamentul insuficienței cardiace acute decompensate

CI, indice cardiac; PCWP, presiunea capilarului pulmonar; RAP, presiunea atrială dreaptă; SBP, tensiunea arterială sistolica; SVR, rezistență vasculară sistemică.

Cu toate acestea, acest studiu a fost viciat din punct de vedere metodologic (de exemplu, utilizarea potrivirii post-hoc, lipsa controlului pentru colectarea, interpretarea și utilizarea datelor hemodinamice), iar în subgrupul de pacienți cu insuficiență cardiacă, riscul relativ de deces a fost de 1,02 (P = 0,94).

Studiul ESCAPE a căutat să determine dacă utilizarea cateterului de arteră pulmonară este sigură și îmbunătățește rezultatele clinice la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă severă.86 Patru sute treizeci și trei de pacienți au fost randomizați pentru a primi terapie

ghidată de evaluarea clinică şi cateterul de arteră pulmonară sau evaluarea clinică numai. Ţinta terapiei în

ambele grupuri a fost rezolvarea congestiei, cu ţinte hemodinamice suplimentare (presiune atrială dreaptă 8 mm Hg, PCWP 15 mm Hg) stabilite pentru grupul invaziv. Terapia în ambele grupuri a condus la o reducere substanţială a semnelor şi simptomelor de congestie, dar nu a existat nicio diferenţă în ratele de morbiditate sau mortalitate în cele două grupuri (Tabelul 17-7). Într-o meta-analiză a studiilor clinice randomizate la pacienţi în stare critică care a inclus date de la ESCAPE, utilizarea cateterului de arteră pulmonară nu a avut niciun efect asupra duratei spitalizării sau asupra mortalităţii.87

În ciuda acestor constatări negative, pot exista indicaţii selectate pentru monitorizarea hemodinamică invazivă în timpul tratamentului insuficienţei cardiace acute decompensate. Acestea includ dovezi de hipoperfuzie severă, congestie marcată în repaus asociată cu ischemie acută, infarct sau insuficienţă renală, retenţie de lichide care este refractară la diuretice în doze mari sau combinate, hipoxemie cu boală cardiacă şi pulmonară coexistentă şi şoc de etiologie neclară. În plus, evaluarea hemodinamică este de rutină în luarea în considerare a pacienţilor pentru transplant cardiac, la care gradul şi reversibilitatea hipertensiunii pulmonare88 sunt predictori importanţi ai rezultatelor post-transplant.89 În mod similar, măsurătorile hemodinamice invazive sunt utile în evaluarea pacienţilor pentru implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară, fie ca punte către transplantul cardiac sau terapia permanentă, şi în managementul lor perioperator (capitolul lor18). Beneficiile utilizării cateterului de arteră pulmonară pot fi mai evidente în centrele cu experienţă în monitorizarea hemodinamică pentru insuficienţă cardiacă avansată.64

Profiluri hemodinamice

Evaluarea clinică iniţială a presiunilor de umplere cardiacă şi a perfuziei sistemice poate fi utilizată pentru a clasifica pacienţii în profiluri hemodinamice largi care ajută la ghidarea managementului medical şi oferă informaţii de prognostic.50 Dacă pacientul este bine compensat clinic în ciuda faptului că prezintă dificultăţi de respiraţie în repaus, este indicată o evaluare pentru ischemie intermitentă sau aritmii paroxistice. În plus, ar trebui luate în considerare cauzele noncardice ale dispneei, atât pulmonare, cât şi extrapulmonare, precum şi cauzele psihologice, cum ar fi anxietatea.

Cel mai frecvent profil hemodinamic întâlnit la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată este congestia venoasă pulmonară şi/sau sistemică cu perfuzie normală. La aceşti pacienţi, simptomele vor răspunde în general la diureză folosind un diuretic de ansă intravenos sau o combinaţie de diuretic de ansă şi tiazidic. Dacă pacientul nu răspunde la încercările iniţiale de diureză, terapia vasodilatatoare, (fie orală sau intravenoasă), poate necesita titrare, deoarece presiunile de umplere crescute pot fi exacerbate de vasoconstricţia sistemică şi pulmonară în plus faţă de extinderea volumului. Dacă pacientul ia deja un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină, doza trebuie ajustată după ce s-a realizat o diureză eficientă, în timp ce se monitorizează îndeaproape hipotensiunea ortostatică, înrăutăţirea funcţiei renale sau ambele. La pacienţii selectaţi,

poate fi utilizată o combinaţie de vasodilatatoare, cum ar fi dinitrat de izosorbid, hidralazină sau un blocant al receptorilor de angiotensină în plus faţă de un inhibitor ACE. Efuziunile pleurale mari sau ascita care nu răspund la diureză pot necesita toracenteză sau, respectiv, paracenteză. Obiectivele simptomatice ale terapiei diuretice includ rezolvarea ortopneei şi a dispneei în repaus sau la efort minim. Pentru pacienţii la care a fost plasat un cateter de arteră pulmonară, obiectivele hemodinamice sunt discutate ulterior.

Hipoperfuzia fără congestie venoasă pulmonară, manifestată prin oboseală progresivă şi anorexie şi adesea însoţită de azotemie, poate precipita spitalizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Utilizarea agenţilor inotropi pozitivi este adesea necesară atunci când perfuzia este redusă în mod critic, deşi studiile deschise şi controlate, precum şi datele din registru90 sugerează că expunerea pe termen scurt la un inotrop este asociată cu un risc crescut de evenimente adverse, inclusiv deces. Utilizarea vasodilatatoarelor parenterale poate fi luată în considerare dacă se suspectează vasoconstricţie sistemică, dar sunt de obicei slab tolerate dacă presiunile de umplere nu sunt, de asemenea, crescute. Vasodilatatoarele pot precipita hipotensiunea arterială11 şi pot duce la înrăutăţirea funcţiei renale91 la stabilirea unor presiuni de umplere cardiacă scăzute sau normale. În plus, activarea neurohormonală reflexă suplimentară poate duce la aritmii semnificative clinic. La pacienţii cu boală cardiacă ischemică subiacentă, scăderea presiunii de perfuzie a arterei coronare şi tahicardia reflexă pot agrava ischemia. Unii pacienţi pot dezvolta hipoperfuzie semnificativă secundară supradiurezei. În această situaţie, poate fi luată în considerare utilizarea judicioasă a fluidelor intravenoase, dar pacienţii trebuie supravegheaţi îndeaproape pentru a evita apariţia simptomelor congestive.

Pentru pacienţii care prezintă o combinaţie de congestie venoasă pulmonară şi/sau sistemică şi perfuzie sistemică inadecvată, reducerea simultană a presiunilor de umplere şi optimizarea rezistenţei vasculare sistemice (vezi Fig. 17-3B) pot fi realizate în general cu terapie vasodilatatoare intravenoasă, cu diuretice cu perfuzie intermitentă sau continuă, timp de 1 până la 3 zile. Odată ce obiectivele clinice sunt atinse, conversia la un regim oral care menţine stabilitatea parametrilor clinici şi de laborator poate necesita încă 24 până la 48 de ore de tratament.

Obiectivele hemodinamice ale terapiei

Pentru pacienţii la care a fost plasat un cateter de arteră pulmonară pentru a ghida tratamentul, scopul ideal al terapiei parenterale în gestionarea insuficienţei cardiace decompensate este de a obţine un debit cardiac eficient la presiuni de umplere relativ normale. Pentru pacienţii cu compromis hemodinamic sever, o reducere a presiunilor de umplere şi a rezistenţei vasculare sistemice (SVR) este adesea asociată cu o creştere cu 30% până la 50% a volumului vascular cerebral. Deşi hemodinamica optimă pentru un anumit pacient nu poate fi prezisă cu certitudine, trebuie stabilite obiective specifice ale terapiei ghidate hemodinamic (vezi Tabelul 17-6). O PCWP mai mică sau egală cu 16 mm Hg este adecvată pentru majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică, în timp ce o presiune de umplere puţin mai mare poate fi necesară pentru a menţine debitul cardiac în cadrul infarctului miocardic acut (adică, complianţa ventriculară stângă scăzută fără

dilatare semnificativă). O presiune atrială dreaptă mai mică sau egală cu 8 mm Hg este optimă în majoritatea situațiilor, atâta timp cât PCWP nu este redusă excesiv. Cu excepții precum infarctul ventricular drept și embolia pulmonară asociată cu hipotensiune arterială, poate fi necesară o presiune mai mare a atriului drept. Menținerea unui index cardiac mai mare sau egal cu 2,2 L/minut/m2 este adesea necesară pentru a evita hipoperfuzia cerebrală, renală sau hepatică. Cu toate acestea, indici cardiaci mai mici pot provoca disfuncții de organ relativ puține dacă starea de debit scăzut s-a dezvoltat treptat. SVR este optimă în intervalul 1000 până la 1200 dynes-sec-cm-5. Deși debitul cardiac poate fi crescut și mai mult odată cu scăderea suplimentară a RVS (adică, în intervalul 800 până la 900 dynes-sec-cm-5), o creștere reflexă a tonusului simpatic poate duce la tahicardie nedorită, hipotensiune ortostatică și disfuncție renală.91 În cele din urmă, obiectivele de mai sus ar trebui să vizeze menținerea tensiunii arteriale > 80 mm Hg sau a tensiunii arteriale sistolice > 80 mm Hg. Hg.

Trebuie amintit că măsurătorile de termodiluție pot supraestima debitul cardiac la pacienții cu stări de debit scăzut, posibil din cauza unei pierderi a indicatorului de rece la nivelul miocardului. Măsurătorile termodiluției pot fi, de asemenea, nesigure în cazul regurgitării tricuspidiene semnificative sau a unei variații respiratorii marcate, deși un studiu a arătat o corelație bună între termodiluție și debitul Fick la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și regurgitare tricuspidiană moderată până la severă. contor al ratei metabolice. Având în vedere că consumul de oxigen poate fi influențat semnificativ de infecție, alte stresuri sau sedare și s-a dovedit că variază foarte mult între adulți în momentul cateterismului cardiac, nu se recomandă utilizarea debitelor Fick „presupuse". O alternativă este urmărirea modificărilor în saturația venoasă mixtă de oxigen pentru a estima tendințele debitului cardiac.93

În alegerea unui agent parenteral inițial, trebuie acordată o atenție deosebită rezistenței vasculare sistemice (vezi următoarea discuție a agenților specifici). Pacienții cu o RVS crescută vor tolera, în general, inițierea unui vasodilatator, cum ar fi nesiritida sau nitroglicerina, fără hipotensiune arterială și vor obține un beneficiu hemodinamic semnificativ. Pe de altă parte, pacienții cu un RVS scăzut (de exemplu, secundar sepsisului sau anesteziei concomitente) adesea nu vor tolera vasodilatație suplimentară fără a dezvolta hipotensiune arterială simptomatică. Dobutamina, care oferă suport inotrop pe lângă vasodilatația ușoară, este agentul inițial preferat în această situație. O alegere alternativă ar fi dopamina în doze mai mici (3 până la 5 mcg/kg/minut). Dozele mai mari pot crește presiunile de umplere și pot crește RVS prin stimularea receptorilor adrenergici. La pacienții cu o RVS în intervalul normal, atât vasodilatatoarele, cât și inotropii pozitivi sunt adesea eficiente și pot fi utilizate în combinație. O alternativă la combinația dintre un vasodilatator și un inotrop este inhibitorul de fosfodiesteraza, milrinona, care exercită atât efecte inotrope directe, cât și efecte vasodilatatoare la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată. Incidența hipotensiunii arteriale este mai mare în cazul milrinonei, datorită vasodilatației periferice mai mari.

MANAGEMENTUL LICHIDULUI

Terapia diuretică parenterală

Inițierea unei diureze eficiente este parte integrantă a gestionării presiunilor de umplere cardiace crescute asociate cu insuficiența cardiacă acută decompensată. Pentru pacienții internați în spital, acest lucru se poate realiza cel mai bine cu diuretice parenterale, deoarece calea intravenoasă va furniza mai fiabil concentrații mari de medicament în lumenul tubular renal.94,95 Furosemidul este cel mai utilizat diuretic de ansă, deși bumetanida și torsemidul sunt disponibile și pentru pacienții cu intoleranță sau lipsă de răspuns documentată la furosemid. Furosemidul poate fi administrat intravenos în doze cuprinse între 20 și 240 mg (sau mai mult), în funcție de istoricul diuretic al pacientului, și la fel de frecvent la fiecare 4 până la 6 ore. Adăugarea unui diuretic de tip tiazidic, cum ar fi metolazona (2,5 până la 10 mg pe cale orală) sau clorotiazidă (250 până la 500 mg intravenos) potențează adesea diureza. O perfuzie continuă de furosemid (de exemplu, 5 până la 40 mg pe oră) poate fi utilizată pentru tratarea retenției de lichide refractare.96 O revizuire Cochrane a 8 studii pe 254 de pacienți a constatat că producția de urină a fost semnificativ mai mare cu o perfuzie continuă, deși diferența a fost modestă (diferența medie 271 ml pe 24 de ore). Mai puține acufene și pierderi de auz au apărut cu perfuzia continuă.97 Adăugarea de ser fiziologic hiperton la furosemidul intravenos poate duce la obținerea mai rapidă a greutății uscate, dar această strategie nouă rămâne de testat într-un studiu multicentric.98

Pentru pacienții cu hipokaliemie care necesită suplimente semnificative de potasiu, poate fi utilizat un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi spironolactona sau triamterenul. Antagoniștii receptorilor de aldosteron sunt suplimentari benefici în gestionarea retenției de lichide asociate cu ciroza99, iar terapia cronică cu spironolactonă reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă severă.100 Pentru pacienții cu supraîncărcare marcată de lichide care nu răspund la diuretice sau pentru cei care dezvoltă o agravare a funcției renale care necesită întreruperea tratamentului cu diuretice sau insuficiență renală poate exista ultrafiltrare (hemodiazea) luate în considerare (vezi mai târziu).

În cazul edemului pulmonar acut, eliminarea rapidă a congestiei de către diureticele parenterale este mediată de natriureză și diureză, scăderea volumului intravascular și vasodilatație sistemică. La pacienții cu insuficiență cardiacă acută sau cronică decompensată, obiectivele terapiei diuretice includ eliminarea edemului și ortopneei (vezi Tabelul 17-6). Reducerea presiunii diastolice atriale și ventriculare reduce stresul peretelui și volumele ventriculare și poate îmbunătăți perfuzia subendocardică și, respectiv, poate reduce regurgitarea valvulară. Reevaluarea frecventă a stării clinice și a funcției renale, precum și a hemodinamicii, dacă este disponibilă, este necesară pentru a ghida frecvența și durata terapiei. Azotemia ușoară poate fi tolerată pentru a obține compensarea hemodinamică, dar poate identifica pacienții cu risc ridicat care necesită o urmărire mai atentă după externare. Restricția de lichide și sodiu și înlocuirea cu precauție a potasiului și magneziului sunt măsuri adjuvante importante care nu trebuie trecute cu vederea. Odată ce obiectivele tratamentului sunt atinse, pacientul trebuie transformat la un regim diuretic

oral care menţine greutatea stabilă şi funcţia renală. Efectele adverse ale diurezei agresive includ anomalii electrolitice şi aritmii asociate, înrăutăţirea funcţiei renale44, alcaloză metabolică, crampe musculare şi ototoxicitate.101

Ultrafiltrare

Ultrafiltrarea îndepărtează excesul de volum al plasmei fără a provoca o modificare semnificativă a electroliţilor. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi rezistenţă la diuretic, ultrafiltrarea îmbunătăţeşte simptomele, neurohormonii şi hemodinamica fără hipotensiune arterială.102 S-au raportat reduceri ale edemului periferic şi pulmonar şi o creştere ulterioară a eficacităţii diuretice. Studii pilot recente în insuficienţa cardiacă acută decompensată sugerează că ultrafiltrarea precoce este asociată cu o eliminare mai mare a fluidelor şi ameliorarea simptomelor decât terapia medicală singură,103 şi poate scădea durata şederii şi ratele de readmisie.104 Efectele ultrafiltraţiei asupra funcţiei renale şi a rezultatelor au fost testate într-un studiu randomizat amplu, multicentric (UNLOAD). Datele preliminare de la UNLOAD sugerează că ultrafiltrarea elimină mai mult lichid şi reduce ratele de readmisie în comparaţie cu terapia diuretică standard la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată.104a Sunt necesare date suplimentare privind siguranţa şi rentabilitatea.

TERAPIA VASOACTIVA

Nitroglicerina

Când este administrată intravenos, nitroglicerina are un debut imediat de acţiune şi un timp de înjumătăţire plasmatică de 1 până la 4 minute. Este eliminată de endoteliul vascular, hidrolizată în sânge şi metabolizată în ficat. La viteze mai mici de perfuzie, efectul său cardiovascular principal este venodilataţia, cu o scădere a volumelor ventriculare şi a presiunilor de umplere (Tabelul 17-8). La viteze mai mari de perfuzie, nitroglicerina provoacă, de asemenea, dilatarea arterială, ducând la scăderea rezistenţei vasculare atât pulmonare, cât şi sistemice.

CO, debitul cardiac; PCWP, presiunea capilarului pulmonar; SVR, rezistenţă vasculară sistemică.

insuficienţă pe partea dreaptă sau ischemie instabilă sau intoleranţă la nitroprusiat.

Nitroglicerina intravenoasă este de obicei începută cu o viteză scăzută de perfuzie de 20 până la 30 mcg/minut şi crescută cu 10 până la 20 mcg/minut la fiecare 5 până la 10 minute până când se observă răspunsul dorit sau se atinge o doză de 400 mcg/minut. Dacă este prezent un cateter de arteră pulmonară, presiunile de umplere cardiacă şi RVS sunt utilizate pentru a ghida titrarea, deşi monitorizarea atentă neinvazivă a tensiunii arteriale poate fi adecvată în absenţa unei perfuzii sever reduse. Ca şi în cazul altor vasodilatatoare, utilizarea nitroglicerinei poate fi limitată de hipotensiunea care necesită întreruperea

medicamentului, fluide intravenoase sau ridicarea picioarelor. În plus, vasodilataţia poate fi asociată cu dureri de cap, înroşirea feţei şi diaforeza. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă dreaptă semnificativă pot fi rezistenţi la administrarea acută de nitroglicerină, dar vor răspunde adesea după diureză. Se poate dezvolta, de asemenea, toleranţa farmacologică la nitroglicerină106,107, iar strategiile preventive includ evitarea dozării excesive, limitarea retenţiei de lichide şi utilizarea dozării intermitente.

Nesiritide

După cum sa discutat mai sus, nivelurile BNP sunt crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, se corelează cu severitatea bolii şi oferă informaţii de prognostic. Efectele fiziologice ale BNP includ vasodilataţia, diureza, natriureza şi antagonismul sistemelor renină-angiotensină-aldosteron şi endotelină.80 Pe baza acestor acţiuni favorabile, a fost dezvoltat BNP uman recombinant (nesiritida) pentru tratamentul insuficienţei cardiace. În studiile clinice timpurii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară până la moderată, sa demonstrat că nesiritida exercită un puternic vasodilatator (vezi Tabelul 17-8)108 şi efecte natriuretice modeste109 şi că îmbunătăţeşte dispneea şi oboseala în comparaţie cu placebo. 489 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată au fost randomizaţi pentru a primi nitroglicerină sau nesiritidă intravenoasă în plus faţă de terapia standard.11 La 24 de ore, reducerea PCWP a fost mai mare cu nesiritide decât cu nitroglicerină (-8,2 faţă de -6,3 mm Hg, P = 0,04), fără dovezi de ameliorare similară a tahiei în ambele cazuri. grupuri. Durata hipotensiunii arteriale simptomatice, care a apărut la aproximativ 5% dintre pacienţii din ambele grupuri, a fost mai mare cu nesiritide; durerile de cap şi durerile abdominale au fost mai frecvente în cazul nitroglicerinei. În 2001, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA a aprobat nesiritida pentru tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută decompensată şi dispnee în repaus sau cu activitate minimă. Deşi poate fi iniţiată în departamentul de urgenţă, nesiritida este mai frecvent utilizată la pacienţii care rămân simptomatici în ciuda terapiei diuretice intravenoase.

Doza iniţială recomandată de nesiritide este un bolus intravenos de 2 mcg/kg urmat de o perfuzie continuă de 0,01 mcg/kg/minut. Deşi doza poate fi crescută cu 0,005 mcg/kg/minut până la maximum 0,03 mcg/kg/minut pentru a obţine efectele clinice sau hemodinamice dorite (vezi Tabelul 17-6), dozele mai mari sunt asociate cu rate crescute de hipotensiune arterială11 şi înrăutăţirea funcţiei renale91. suspectat de a avea presiuni de umplere cardiace scăzute. Dacă există incertitudine cu privire la starea volumului, se recomandă o viteză iniţială de perfuzie de 0,005 mcg/kg/minut fără bolus. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, viteza de perfuzie trebuie redusă imediat sau întreruptă. La pacienţii cu sindrom cardiorenal, nu există dovezi că nesiritida îmbunătăţeşte funcţia renală sau intensifică diureza.111

La pacienţii care aşteaptă un transplant cardiac cu hipertensiune pulmonară secundară, perfuzia continuă de nesiritide timp de zile până la săptămâni a fost utilizată singură sau în combinaţie cu un inotrop pozitiv (de exemplu, dobutamina) pentru a scădea presiunea arterei pulmonare şi rezistenţa vasculară pulmonară. bypass.113 Nu există un rol dovedit

pentru perfuziile ambulatorii intermitente de nesiritide la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică decompensată.

Nitroprusiatul

Pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată caracterizată prin debit cardiac scăzut, presiuni mari de umplere şi RVS crescută, nitroprusiatul poate fi utilizat fie singur, fie în combinaţie cu un agent inotrop pozitiv pentru a îmbunătăţi rapid hemodinamica.114 Efectul vasodilatator puternic al medicamentului este mediat de producţia locală de oxid nitric.115. situaţii care necesită titrare rapidă a dozei şi un efect hemodinamic previzibil. Nitroprusiatul este un dilatator arterial şi venos echilibrat şi reduce atât presiunile de umplere, cât şi rezistenţa vasculară sistemică şi pulmonară (vezi Tabelul 17-8). Volumul stroke şi debitul cardiac cresc, iar presiunile arterelor pulmonare, capilarului pulmonar şi atriului drept scad (fig. 17-6). La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, frecvenţa cardiacă este în general nemodificată sau poate scădea din cauza retragerii simpatice reflexe.105 Perfuzia de nitroprusiat poate fi începută cu o viteză de 10 până la 20 mcg/minut şi crescută cu 20 mcg/minut la fiecare 5 până la 15 minute până la atingerea obiectivelor hemodinamice menţinând o tensiune arterială sistolica >800 mm Hg. Dozele de 300 mcg/minut sau mai mari sunt rareori necesare şi cresc riscul de toxicitate. Debitul cardiac şi RVS trebuie măsurate frecvent în timpul titrarii.

Nitroprusiatul este un vasodilatator puternic şi utilizarea sa poate fi limitată de hipotensiune arterială. La pacienţii cu boală cardiacă ischemică, scăderea presiunii de perfuzie coronariană însoţită de tahicardie reflexă poate agrava ischemia miocardică. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată, deteriorarea hemodinamică poate să apară imediat după retragerea nitroprusiatului din cauza creşterii tranzitorii a tonusului vascular sistemic (Fig. 17-7).116 Rebound hemodinamic poate fi evitat prin iniţierea terapiei vasodilatatoare orale înainte de retragerea nitroprusiatului. Alte efecte adverse ale nitroprusiatului se datorează acumulării metaboliţilor săi, cianura şi tiocianatul.117 Toxicitatea cianurilor, care este cel mai probabil să apară la pacienţii cu disfuncţie hepatică sau după perfuzii prelungite, are ca rezultat acidoză lactică şi methemoglobinemie şi se poate manifesta sub formă de greaţă, nelinişte şi tulburări. Dacă se suspectează toxicitatea cianurii, perfuzia trebuie oprită şi concentraţiile serice trebuie verificate. Toxicitatea tiocianatului poate apărea treptat la pacienţii cu insuficienţă renală şi se manifestă prin greaţă, confuzie, slăbiciune, tremor sau convulsii şi, rar, comă. Dacă este uşoară, întreruperea perfuziei este de obicei suficientă; în cazuri severe, poate fi necesară hemodializa.

Dobutamina

Dobutamina este o amină simpatomimetică sintetică cu acţiune directă care stimulează receptorii Ş1-, Ş2- şi a-adrenergici din miocard şi vasculatură.118 Efectul său cardiovascular principal este de a creşte debitul cardiac prin creşterea contractilităţii miocardice (Tabelul 17-9). Deşi dobutamina nu stimulează receptorii dopaminergici din rinichi, fluxul sanguin renal creşte adesea proporţional cu creşterea debitului cardiac. Spre deosebire de alţi

agoniști Ș-adrenergici (de exemplu, izoproterenol), efectul inotrop pozitiv al dobutaminei este asociat cu o creştere mai mică a ritmului cardiac. Medicamentul determină scăderi modeste ale presiunii de umplere a ventriculului stâng şi ale rezistenţei vasculare sistemice (vezi Fig. 17-6) datorită unei combinații de efecte vasculare directe şi retragerea tonusului simpatic. De asemenea, dobutamina îmbunătăţeşte în mod direct relaxarea ventriculară stângă prin stimularea receptorilor Ș-adrenergici miocardici.119

Dobutamina poate fi un agent util pentru tratamentul inițial al pacienților cu insuficienţă cardiacă decompensată acută sau cronică, caracterizată printr-un debit cardiac scăzut şi disfuncţie de organ terminal. Poate fi inițiată la o doză de 2 mcg/kg/minut şi crescută cu 1 până la 2 mcg/kg/minut până când sunt atinse obiectivele clinice sau hemodinamice sau apare un eveniment limitator de doză, cum ar fi tahicardie inacceptabilă sau o aritmie. Dozele de 3 până la 5 mcg/kg/minut sunt adesea adecvate pentru un răspuns clinic bun. Efectele maxime sunt de obicei atinse la o doză de 15 mcg/kg/minut, deşi ocazional pot fi utilizate rate mai mari de perfuzie. Răspunsul inotrop la dobutamina poate fi atenuat din cauza desensibilizării căii receptorilor Ș-adrenergici.120 Dacă viteza maximă tolerată de perfuzie a dobutaminei nu are ca rezultat o creştere suficientă a indicelui cardiac sau o perfuzie îmbunătățită a organului terminal, se poate adăuga un al doilea agent inotrop pozitiv, cum ar fi milrinona. poate fi necesar. La pacienții care rămân hipotensivi la dobutamina, se poate adăuga dopamină în doză mare, luând în considerare suport mecanic şi transplant cardiac (vezi capitolul 18), dacă este indicat.

Dobutamina poate creşte ritmul cardiac, limitând astfel doza care poate fi perfuzată. Cu toate acestea, la unii pacienți cu debit cardiac foarte scăzut, îmbunătăţirea funcţiei hemodinamice poate determina o retragere a tonusului simpatic, astfel încât frecvenţa cardiacă să scadă efectiv. Hipotensiunea arterială este mai puțin frecventă, dar poate apărea la pacienții care sunt hipovolemici. Aritmiile, inclusiv tahicardia supraventriculară şi ventriculară, pot limita doza. De asemenea, poate apărea ischemia miocardică secundară consumului crescut de oxigen miocardic. Unii pacienți cu insuficienţă cardiacă severă pot prezenta toleranţă farmacologică la dobutamina sau se poate dezvolta toleranţă după câteva zile de perfuzie continuă. La pacientii care asteapta

NJL , 0,05

l i j

NS

eu 1

0,005 0,001

Figura 17-6 Efecte comparative ale nitroprusiatului (N), dobutaminei (D) şi milrinonei (M) asupra indicelui cardiac, presiunii arteriale medii, presiunii atriale drepte şi presiunii capilare pulmonare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă (B1, B2 şi B3 = măsurători iniţiale). Cei trei agenţi au fost administraţi în doze care au determinat creşteri comparabile ale indicelui cardiac (A). În aceste condiţii, nitroprusiatul şi milrinona au redus semnificativ presiunea arterială, dar dobutamina nu a avut niciun efect (B). Toţi cei trei agenţi au redus presiunea atrială dreaptă (C), deşi efectul dobutaminei a fost puţin mai puţin pronunţat. Atât nitroprusiatul, cât şi milrinona au redus semnificativ presiunea capilară pulmonară (D), iar acest efect a fost mai pronunţat decât efectul dobutaminei. (Adaptat Monrad ES, Baim DS, Smith HS, et al: Milrinone, dobutamine, and nitroprussiat: Comparative effects on hemodynamics and myocardial energys in patients with severe congestive heart failure. Circulation 1986;73:III168-III174.)

transplantul cardiac, terapia cronică cu dobutamina poate provoca miocardită de hipersensibilitate122 ducând la deteriorarea hemodinamică. În aceste situaţii, poate fi necesară adăugarea sau înlocuirea unui inhibitor de fosfodiesteraza.

Milrinone

În miocard şi muşchiul neted vascular, inhibarea enzimei legate de membrană, fosfodiesteraza (PDE), are ca rezultat o creştere a AMP ciclic intracelular. Milrinona este un inhibitor selectiv al izoformei de tip III a PDE. La nivelul miocardului, milrinona exercită atât efecte inotrope, cât şi lusitrope pozitive.123 Milrinona este, de asemenea, un vasodilatator puternic în circulaţia sistemică şi pulmonară (vezi Fig. 17-6).124 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată, milrinona creşte debitul cardiac datorită creşterii volumului sistologic (vezi tabelul 17-9). Dilatarea arterială şi venoasă echilibrată determină scăderi ale presiunii atriale drepte, arterei pulmonare, capilarului pulmonar şi presiunii arteriale medii (vezi Tabelul 17-8). Pentru o creştere comparabilă a debitului cardiac, milrinona scade

Nitroprusiatul

C—i Răspuns la doză i-Maint.—i-Întrerupt

Figura 17-7 Rebound hemodinamic după întreruperea tratamentului cu nitroprusiat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă. Graficele arată modificări ale PCWP (panoul de sus), indicele cardiac (panoul din mijloc) şi rezistenţa vasculară sistemică (panoul de jos) în timpul răspunsului la doză, menţinerea (întreţinere) şi întreruperea (întreruptă) perfuziei cu nitroprusiat. La treizeci de minute după întreruperea tratamentului, PCWP şi rezistenţa vasculară sistemică au crescut semnificativ peste, iar indicele cardiac a scăzut semnificativ sub valorile de control. (Adaptat de la Leier CV, Bambach D, Thompson MJ, et al: Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbbide dinitrate, nitroglycerin, and nitroprusside in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1981;48:1115.)

SVR şi presiunea de umplere a ventriculului stâng într-o măsură mai mare decât dobutamina. În schimb, pentru o scădere comparabilă a tensiunii arteriale, milrinona creşte debitul cardiac într-o măsură mai mare decât nitroprusiatul.125

Milrinona poate fi utilă pentru tratamentul insuficienţei cardiace refractare caracterizată prin debit cardiac scăzut, presiuni mari de umplere şi RVS crescută sau normală. Poate fi folosit şi ca punte către transplantul cardiac126 sau sfârşitul vieţii127, în special la pacienţii care dezvoltă toleranţă la dobutamina, sau pentru a testa vasoreactivitatea pulmonară la pacienţii cu hipertensiune pulmonară secundară evaluaţi pentru transplant cardiac.124 Efectele inotrope pozitive ale milrinonei se adaugă la cele ale digoxinei şi pot fi sinergice cu cele ale dobutaminei128.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, milrinona se administrează de obicei sub formă de bolus intravenos de 25 până la 50 mcg/kg timp de 10 minute, urmată de o perfuzie constantă la 0,25 până la 0,75 mcg/kg/minut, deşi o perfuzie poate fi iniţiată fără bolus. Deşi timpul de înjumătăţire farmacologic al milrinonei este mai mic

CO, debitul cardiac; +dP/dt, rata maximă de creştere a presiunii sistolice ventriculare stângi; PCWP, presiunea capilarului pulmonar; SVR, rezistenţă vasculară sistemică.

mai mult de 1 oră la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, este prelungită în cazul disfuncţiei renale, iar efectele fiziologice ale întreruperii tratamentului pot să nu fie complet evidente timp de peste 12 ore. Astfel, pentru pacientii supusi unei interventii chirurgicale cardiace, se recomanda ca milrinona sa fie intrerupta cu cateva ore inainte de inducerea anesteziei pentru a evita dezvoltarea vasoplegiei. Efectele majore de limitare a dozei ale milrinonei sunt tahicardia şi aritmiile atriale sau ventriculare.10 În plus, pacienţii cu depleţie de volum relativ pot să nu tolereze efectele vasodilatatoare ale acestui agent şi vor prezenta hipotensiune arterială care necesită întreruperea medicamentului. Alte efecte adverse ale milrinonei includ anomalii ale testelor funcţiei hepatice, febră şi greaţă.

Apariţia evenimentelor adverse cu terapia pe termen scurt i-a determinat pe clinicieni să pună la îndoială înţelepciunea utilizării de rutină a inotropilor în gestionarea insuficienţei cardiace decompensate. Într-un studiu amplu al pacienţilor internaţi cu o exacerbare a insuficienţei cardiace sistolice, o perfuzie de 48 de ore cu milrinonă nu a redus nevoia ulterioară de spitalizare şi a fost asociată cu un risc crescut de aritmii şi hipotensiune arterială susţinută în comparaţie cu placebo.10 Cu toate acestea, acest studiu a fost criticat pentru înrolarea pacienţilor care nu necesitau terapie inotropă.

Dopamina

Dopamina este precursorul biosintetic imediat al epinefrinei şi norepinefrinei şi are locuri de acţiune atât cardiace, cât şi vasculare în funcţie, parţial, de doza utilizată.129 La doze mici (adică, 1 până la 3 mcg/kg/minut), dopamina activează direct receptorii dopaminergici din rinichi, determinând vasodilaţie. Se poate observa, de asemenea, o mică creştere a debitului cardiac şi o scădere a RVS (vezi Tabelul 17-9). Creşterea rezultată a fluxului sanguin renal duce la creşterea producţiei de urină şi la excreţia de sodiu. La doze moderate (de exemplu, 3 până la 8 mcg/kg/minut), dopamina este un agonist parţial slab la nivelul receptorilor P1 miocardici şi exercită efecte cronotrope şi inotrope pozitive. În plus, eliberarea crescută de norepinefrină de la terminalele nervoase din sistemul vascular poate duce la stimularea receptorilor a-adrenergici şi la un efect vasoconstrictor uşor. La doze moderate până la mari (de exemplu, 5 până la 20 mcg/kg/minut), stimularea adrenergică periferică devine evidentă, rezultând vasoconstricţie şi creşterea presiunii arteriale medii şi a rezistenţei vasculare sistemice. Pe măsură ce efectele vasodilatatoare dopaminergice la nivelul rinichilor sunt umbrite, fluxul sanguin renal scade şi cantitatea de urină poate scădea.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată, dopamina este ocazional utilizată la viteze scăzute de perfuzie pentru a îmbunătăţi funcţia renală prin creşterea fluxului sanguin renal. Excreţia crescută de apă şi sodiu are ca rezultat o scădere a presiunii de umplere cardiacă. Pentru a atinge obiectivele clinice sau hemodinamice, dopamină în doză mică poate fi combinată cu alte terapii inotrope sau vasodilatatoare.121 La pacienţii cu hipotensiune arterială semnificativă sau şoc cardiogen franc, se folosesc doze mai mari de dopamină pentru a creşte RVS. Atunci când este necesar să se utilizeze doze vasoconstrictoare de dopamină în cazul insuficienţei miocardice, este adesea util să se adauge dobutamina pentru a creşte nivelul de suport inotrop pozitiv dincolo de cel oferit de dopamină în monoterapie. Dacă este utilizată singură în doze vasoconstrictoare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, dopamina poate creşte atât presiunea de umplere a inimii stângi, cât şi a celei drepte.130 Pentru a contracara postsarcina crescută şi venoconstricţia periferică, dopamina în doză mare poate fi combinată cu un vasodilatator precum nitroglicerina.

Ca şi în cazul dobutaminei, răspunsul inotrop la dopamină poate fi atenuat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată131 din cauza reglajului negativ al receptorilor P şi epuizării rezervelor de catecolamine miocardice.132 Deşi în general bine tolerat la doze mici, ratele mai mari de perfuzie de dopamină pot duce la tahicardie sinusală şi arhicardie supraventriculară sau ventriculară. Alte efecte adverse ale dopaminei includ gangrena digitală la pacienţii cu boală arterială periferică, necroză tisulară la locurile de infiltrare şi greaţă la doze mari.

Epinefrină şi norepinefrină

Epinefrina stimulează receptorii adrenergici P1 şi P2 din miocard, provocând astfel răspunsuri cronotrope şi inotrope pozitive marcate. De asemenea, are efecte agoniste puternice asupra receptorilor P-adrenergici vasculari, determinând constricţie arterială şi venoasă crescută. Datorită acestui ultim efect, epinefrina (precum dopamina în doză mare) joacă un rol minor în gestionarea insuficienţei cardiace acute decompensate, cu excepţia cazurilor în care este complicată de hipotensiune arterială severă. Epinefrina poate fi utilă pentru tratamentul debitului cardiac scăzut, cu sau fără bradicardie, imediat după bypass-ul cardiopulmonar sau transplantul cardiac.133 Perfuziile continue pot fi începute cu o doză mică, 0,5 până la 1 mcg/minut, şi titrate în sus la 10 mcg/minut, după cum este necesar. Utilizarea epinefrinei poate fi limitată de tahicardie, aritmii, ischemie datorată consumului crescut de oxigen miocardic şi oligurie din vasoconstricţie renală. În cazul stopului cardiac, epinefrina poate fi utilizată conform ghidurilor Advanced Cardiovascular Life Support (împingere intravenoasă de 1 mg la fiecare 3 până la 5 minute) pentru a gestiona fibrilaţia ventriculară sau tahicardia ventriculară fără puls, care nu răspunde la contraşocurile iniţiale, asistolia sau activitatea electrică fără puls.134. bradicardie în aşteptarea plasării unui stimulator cardiac extern sau temporar transvenos. Un agent alternativ la epinefrină pentru tratamentul fibrilaţiei ventriculare refractare la şoc este vasopresina, care poate fi administrată o dată sub formă de împingere intravenoasă de 40 de unităţi.134

Efectele miocardice şi vasculare periferice ale norepinefrinei sunt similare cu cele ale epinefrinei, cu excepţia faptului că norepinefrina provoacă o stimulare redusă a receptorilor P2-adrenergici vasculari şi, prin urmare, provoacă o vasoconstricţie mai intensă. Noradrenalina poate fi utilizată pentru a oferi suport circulator temporar în cazul hipotensiunii arteriale severe (de exemplu, după o intervenţie chirurgicală cardiacă sau cu şoc cardiogen care complică infarctul miocardic acut).135 Noradrenalina este perfuzată în doze de 2 până la 10 mcg/minut. Ca şi în cazul epinefrinei, utilizarea norepinefrinei poate fi limitată de aritmii, ischemie miocardică şi insuficienţă renală.

Digoxină

Deşi digoxina poate fi administrată intravenos, este rareori utilizată ca agent inotrop pozitiv în tratamentul insuficienţei cardiace decompensate acute sau cronice. Cu toate acestea, digoxina poate fi utilizată ocazional pentru a controla frecvenţa cardiacă la un pacient cu insuficienţă cardiacă complicată de fibrilaţie atrială sau flutter atrial cu răspuns ventricular rapid. În această situaţie, digoxina este administrată sub formă de încărcătură intravenoasă de 0,5 până la 1 mg în doze divizate timp de 12 până la 24 de ore. Dacă pacientul prezintă simptomatic marcat cu compromis hemodinamic, trebuie încercată cardioversia electrică sincronizată. Mai rar, amiodarona sau ibutilida intravenoasă pot fi încercate pentru cardioversie chimică urgentă136, în timp ce pacientul este susţinut cu un inotrop, vasodilatator sau ambele. Deoarece există un risc semnificativ de proaritmie (torsade de vârfuri) la administrarea de ibutilidă, pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape prin telemetrie.

AJUSTAREA MEDICAMENTELOR ORALE

Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină

Pentru pacienţii fără hipotensiune arterială simptomatică sau dovezi de hipoperfuzie, inhibitorii ECA pot fi adesea iniţiaţi sau crescuti empiric. Cu toate acestea, la pacienţii cu hiponatremie sau cu o tensiune arterială sistolică în repaus mai mică de 90 mm Hg, se poate dezvolta hipotensiune arterială marcată cu doza iniţială de inhibitor ECA. La astfel de pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat cu captopril în doză mică (de exemplu, 6,25 mg). Pentru pacienţii care au fost stabilizaţi cu un vasodilatator intravenos, cum ar fi nesiritida sau nitroprusiatul, inhibitorii ECA trebuie trepţi treptat pe măsură ce vasodilatatorul intravenos este înţărcat. Cu captopril, doza poate fi crescută la fiecare 6 până la 8 ore până la atingerea nivelului dorit de vasodilataţie, evitând în acelaşi timp semnele vitale ortostatice. La pacienţii pentru care complianţa la medicaţie a fost suboptimă, trecerea la un inhibitor ACE administrat o dată pe zi (de exemplu, lisinopril) în momentul externării poate fi utilă. Cu toate acestea, nu toţi pacienţii tolerează inhibarea ECA. Aproximativ 25% dintre pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată care au fost trataţi anterior cu un inhibitor ECA dezvoltă o limitare circulatorie sau renală (de exemplu, hipotensiune arterială simptomatică, agravarea funcţiei renale sau hiperkaliemie) pentru a continua utilizarea. Intoleranţa la inhibitori ECA identifică pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă şi prognostic prost.137

Un blocant al receptorilor de angiotensină (BRA) poate fi înlocuit cu un inhibitor ECA la pacienţii care dezvoltă o tuse persistentă şi supărătoare, care nu se datorează insuficienţei cardiace sau bolii pulmonare concomitente (vezi capitolul 14). Ghidurile actualizate ACC/AHA sugerează, de asemenea, că, deşi inhibitorii ACE rămân prima alegere pentru inhibarea sistemului renină-angiotensină în insuficienţa cardiacă, BRA-urile sunt o alternativă rezonabilă.3 În plus, adăugarea unui ARA poate fi luată în considerare la pacienţii cu simptomatologie persistentă cu fracţie de ejecţie redusă deja trataţi cu un inhibitor ACE.138

Nitraţi şi hidralazină

Adăugarea de dinitrat de izosorbid la captopril reduce frecvent RVS şi presiunile de umplere ventriculară mai eficient decât captoprilul singur. La unii pacienţi care nu pot tolera captopril, dinitratul de izosorbid poate fi utilizat singur ca vasodilatator eficient.139 Dinitratul de izosorbid este de obicei iniţiat la o doză de 10 mg de trei ori pe zi şi poate fi crescută până la o doză zilnică totală de 180 până la 240 mg. Dezvoltarea toleranţei la nitraţi poate fi minimizată prin utilizarea unui interval fără nitraţi de 10 până la 12 ore.140 Ca şi în cazul inhibitorilor ACE, complianţa poate fi îmbunătăţită prin trecerea la o formulare de o dată pe zi (de exemplu, mononitrat de izosorbid) înainte de descărcare.

Pentru pacienţii la care înţărcarea de la agenţii intravenosi a fost dificilă sau la care inhibitorii ECA nu sunt toleraţi sau nu optimizează în mod adecvat starea clinică sau hemodinamică, hidralazina poate fi de valoare, adesea în combinaţie cu nitraţii orali. Studiul African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) a arătat că terapia adjuvantă cu hidralazină şi izosorbid dinitrat îmbunătăţeşte supravieţuirea la negrii cu insuficienţă cardiacă avansată.141 Doza iniţială obişnuită de hidralazină este de 10 până la 25 mg, iar doza maximă este de 75 până la 100 mg de trei sau patru ori pe zi. Efectele secundare sunt frecvente, iar în A-HeFT au inclus dureri de cap (48%), ameţeli (29%) şi greaţă (10%); lupusul indus de hidralazină este rar. Hidralazina poate precipita, de asemenea, evenimente ischemice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cauzată de cardiomiopatie ischemică (vezi capitolul 5).142

^-Blocante

După cum sa discutat în capitolul 14, toţi pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie redusă trebuie trataţi cu un P-blocant, cu excepţia cazului în care există o contraindicaţie (de exemplu, boala reactivă a căilor respiratorii moderate până la severă) sau intoleranţă documentată la tratament. Deşi nu există studii care să demonstreze beneficiile pe termen lung ale blocării P la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi funcţie sistolică păstrată, majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă diastolică au o altă indicaţie pentru terapia antiadrenergică, cum ar fi boala cardiacă ischemică sau hipertensiunea arterială. În managementul insuficienţei cardiace acute decompensate, o întrebare frecventă care apare în momentul internării în spital este ce se face cu terapia de

fond cu blocante P. În prezent, numai recomandări empirice pot fi făcute pe baza severităţii prezentării. Dacă pacientul primeşte o doză stabilă de P-blocant şi prezintă insuficienţă cardiacă decompensată uşoară, trebuie continuată doza ambulatorie de P-blocant. Dacă decompensarea acută este moderată ca severitate şi/sau precipitată de titrarea recentă a P-blocantelor, doza ar trebui să scadă cu cel puţin 50%. Dacă pacientul prezintă insuficienţă cardiacă severă cu instabilitate hemodinamică care nu se datorează tahiaritmiilor sau hipertensiunii arteriale necontrolate, P-blocantele trebuie întrerupte până la stabilirea clinică şi hemodinamică.

Dacă se ia în considerare tratamentul cu un agonist P-adrenergic, cum ar fi dobutamina, este important să ne amintim că terapia cronică cu P-blocante, în special cu carvedilol, poate atenua răspunsul hemodinamic143 şi, prin urmare, trebuie întreruptă. Pentru pacienţii cu aritmii atriale sau ventriculare care complică insuficienţă cardiacă decompensată severă, efectele hemodinamice ale milrinonei nu par să fie compromise de terapia concomitentă cu blocante P143. Pentru pacienţii stabili cu insuficienţă cardiacă cu debut nou, care nu au primit încă un blocant P, iniţierea cu prudenţă înainte de externare pare sigură, nu măreşte durata şederii cronice şi nu îmbunătăţeşte durata de utilizare a P-blocantei.

Diuretice orale

Odată ce echilibrul fluidelor a fost restabilit, alegerea unei doze de diuretic oral este empirică şi, de obicei, este necesară o ajustare suplimentară atât în spital, cât şi după externare. Trebuie remarcat faptul că pacienţii au un aport diferit de sare şi lichide la domiciliu decât în spital. Ca o primă aproximare, doza de diuretic intravenos care a fost eficientă poate fi administrată sub formă de doză orală de două ori pe zi. Greutăţile zilnice trebuie înregistrate împreună cu aportul şi debitul de lichide. Funcţia renală şi electroliţii trebuie monitorizate îndeaproape până la descărcare. Educaţia înainte de externare cu privire la monitorizarea greutăţii la domiciliu şi dozarea flexibilă a diureticului reduce probabilitatea unei readmisiuni cu insuficienţă cardiacă.145

ALTE PROBLEME DE MANAGEMENT

Restricţie de sodiu şi lichide

Majoritatea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă avansată ar trebui să primească o dietă cu conţinut limitat de sodiu (2 g/zi) în timpul spitalizării, cu excepţia cazurilor rare în care alimentaţia orală este de o importanţă primordială. În plus, educaţia cu privire la conţinutul de sodiu al alimentelor poate fi îmbunătăţită în timpul unei internări.146 Pacienţii cu activare neurohormonală intensă, aşa cum este indicat de un nivel scăzut de sodiu seric, pot avea sete marcată. Diureza poate intensifica setea iniţial, dar aceasta se îmbunătăţeşte de obicei în 1 până la 2 săptămâni, pe măsură ce se menţine un volum mai scăzut şi mecanismul de sete se „resetează" singur. Restricţionarea aportului de lichide la 2 litri pe zi este de obicei adecvată pentru majoritatea pacienţilor spitalizaţi. În cazurile de hiponatremie severă sau simptomatică, lichidul trebuie limitat la 1 litru pe zi şi poate fi necesară administrarea de sare orală sau soluţie salină normală şi diuretice.

Suplimentare cu oxigen

În absența insuficienței respiratorii acute, a bolii vasculare pulmonare sau pulmonare concomitente sau a unei șunturi semnificative de la dreapta la stânga, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică prezintă rareori desaturare arterială. La astfel de pacienți, oxigenul suplimentar nu îmbunătățește livrarea sistemică de oxigen și are dezavantajele de a provoca iritarea căilor respiratorii și de a limita mișcarea. Utilizarea oxigenului nazal este adesea empirică și poate oferi beneficii subiective, poate prin suprimarea dispneei centrale. La unii pacienți, oxigenul poate scădea rezistența vasculară pulmonară crescută și poate îmbunătăți funcția inimii drepte, deși s-a demonstrat că oxigenul 100% reduce debitul cardiac și crește PCWP la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă. respectiv.148.149

Aritmii ventriculare

Contracțiile ventriculare premature și tahicardia ventriculară nesusținută pot apărea la până la 80% dintre pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. Aspectul lor se corelează cu severitatea insuficienței cardiace și cu mortalitatea de orice cauză, dar nu există dovezi că suprimarea cu agenți antiaritmici îmbunătățește prognosticul. Aritmiile ventriculare care compromit perfuzia sau provoacă simptome trebuie tratate. Suprimarea cu agenți precum lidocaina este rareori necesară și este adesea complicată de toxicitate. Amiodarona este antiaritmul de elecție la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată și poate fi administrat ca o încărcătură intravenoasă sau orală,150 în timp ce se monitorizează îndeaproape pentru toxicitatea legată de efectele inotrope negative acute. Alternativele mai puțin eficiente includ mexiletina orală sau dofetilida. Pacienții cu cardiomiopatie cronică ischemică sau nonischemică cu probabilitate rezonabilă de supraviețuire la un an ar trebui luați în considerare pentru plasarea unui ICD pe baza studiilor de prevenție primară151,152 și a ghidurilor revizuite ale Centrelor pentru Servicii Medicare și Medicaid (vezi Capitolul 15 și Anexa 2).

Anticoagulare

Deși pacienții cu o fracție de ejecție scăzută și un ventricul dilatat prezintă un risc crescut de tromboembolism, nu există date prospective care să susțină utilizarea de rutină a anticoagulării în insuficiența cardiacă cronică.153 Anticoagularea este indicată la pacienții cu factori de risc suplimentari, cum ar fi fibrilația atrială, antecedente de eveniment embolic sau dovezi ecocardiografice de trombus intracavitar. De asemenea, trebuie luată în considerare pacienții care efectuează anticoagulante cu ecocontrast spontan, akineză apicală sau anevrism sau insuficiență cardiacă acută datorată cardiomiopatiei peripartum sau miocarditei fulminante. În timpul spitalizării, astfel de pacienți pot fi tratați cu heparină nefracționată intravenoasă, care poate fi întreruptă pentru proceduri invazive. Screening-ul pentru tromboembolismul venos este indicat atunci când pacienții prezintă edem unilateral sau asimetric bilateral al extremităților inferioare, durere pleuritică toracică, dificultăți de respirație crescute și/sau presincopă. Pacienții spitalizați trebuie să primească heparină cu greutate moleculară mică pentru a evita complicațiile tromboembolice.

Comorbidităţi

O spitalizare pentru insuficienţă cardiacă acută decompensată este un moment ideal pentru a evalua şi pentru a optimiza tratamentul comorbidităţilor precum diabetul, anemia şi apneea în somn (vezi capitolul 14). Beneficiile cardiovasculare pe termen lung ale controlului strâns al glicemiei cu insulină au fost bine documentate.154 Pentru pacienţii trataţi cu agenţi orali, este important să recunoaştem că tiazolidindionele, care au efecte auxiliare importante asupra metabolismului lipidic şi asupra funcţiei endoteliale,155 pot creşte retenţia de lichide şi exacerba insuficienţa cardiacă şi că acest efect este exacerbat prin administrarea concomitentă. În plus, metformina, un alt sensibilizator popular la insulină, este asociată cu un risc scăzut de acidoză lactică care pune viaţa în pericol şi este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Anemia este, de asemenea, frecventă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată şi este asociată cu rate crescute de morbiditate şi mortalitate.156 Studiile pilot sugerează că corectarea anemiei cu agenţi eritropoetici îmbunătăţeşte simptomele şi starea funcţională şi poate reduce ratele de readmisie în insuficienţa cardiacă.157 Cu toate acestea, datele definitive privind balanţa riscurilor şi beneficiilor tratamentului anemiei aşteaptă finalizarea unor studii randomizate mari.

Asistenţă cardiacă mecanică

Pentru pacienţii cu compromis hemodinamic sever, care nu răspund la agenţi inotropi pozitivi, trebuie luată în considerare urgent sprijinul cu o pompă cu balon intra-aortic sau un dispozitiv de asistenţă ventriculară. În contextul şocului cardiogen care complică infarctul miocardic acut, contrapulsarea cu balon intra-aortic (IABP) este frecvent utilizată pentru a reduce ischemia şi a îmbunătăţi hemodinamica în aşteptarea unui tratament mai definitiv (de exemplu, revascularizare percutanată sau chirurgicală sau repararea unei complicaţii mecanice, cum ar fi ruptura muşchiului papilar sau defectul ventricular). În plus, IABP poate sprijini un pacient în aşteptarea recuperării spontane a miocardului uluit. Contraindicaţiile absolute ale contrapulsării cu balon intraaortic includ insuficienţa aortică şi disecţia aortică. Boala arterială periferică semnificativă care implică aorta abdominală sau arterele iliofemurale este, de asemenea, o contraindicaţie. Pentru o discuţie suplimentară despre utilizarea contrapulsării cu balon în cadrul infarctului miocardic acut, inclusiv tehnica de inserare, monitorizare şi complicaţii, a se vedea capitolul 11 şi apendicele 3.

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată din cauza cardiomiopatiei ischemice sau nonischemice, IABP a fost, de asemenea, utilizat succesiv ca „punte” către dispozitivul de asistenţă ventriculară sau transplantul cardiac.158 În acest context, perfuzia sistemică poate fi menţinută şi funcţia organului terminal poate fi păstrată în aşteptarea unei inimi donatoare. Cu toate acestea, având în vedere creşterea timpului pe listele de aşteptare în multe regiuni, IABP nu este o metodă fezabilă de a oferi sprijin prelungit (de exemplu, săptămâni până la luni) şi împiedică reabilitarea înainte de transplant. Dispozitivele de asistenţă ventriculară oferă cea mai bună alternativă pentru suportul circulator extins, permiţând reabilitarea fizică şi inversarea disfuncţiei renale şi hepatice înainte de transplant,159 sau, mai rar, recuperarea miocardică.160 Dispozitivele de asistenţă ventriculară au fost, de asemenea, aprobate pentru terapie permanentă („destinaţie”) la

pacienţii selectaţi care nu sunt eligibili pentru transplant cardiac din cauza vârstei generale sau a tehnicilor chirurgicale161 comune. implantarea ventriculară (LVAD) sau dispozitivul de asistenţă biventriculară (BIVAD) şi îngrijirea perioperatorie a pacienţilor cu VAD sunt discutate în Capitolul 18 şi Anexa 3. Deciziile privind utilizarea suportului cardiac mecanic trebuie luate în consultare cu un cardiolog pentru insuficienţă cardiacă/transplant şi un chirurg VAD/transplant.

CONSIDERAŢII SPECIALE

Insuficienţă cardiacă acută

Principiile descrise mai devreme au fost dezvoltate în primul rând pentru a trata decompensarea acută a insuficienţei cardiace cronice. Principii similare se aplică insuficienţei cardiace acute, cu unele consideraţii speciale. Spre deosebire de abordarea unei exacerbări a insuficienţei cardiace cronice, scopul principal al terapiei pentru insuficienţa cardiacă acută este stabilizarea temporară a pacientului până când poate apărea intervenţia mecanică definitivă sau recuperarea spontană. Proiectarea unui regim oral eficient pentru stabilizarea în ambulatoriu nu este un obiectiv major.

Insuficienţa cardiacă în cadrul infarctului miocardic acut se poate dezvolta şi progresa rapid, iar pacientul poate suferi de dureri precordiale intense. Cu excepţia cazului în care şocul cardiogen este prezent, presiunea arterială este de obicei crescută din cauza adrenerelor.

Figura 17-8 Relaţia dintre fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) în timpul edemului pulmonar acut şi 1 până la 3 zile după tratament la 38 de pacienţi (14 bărbaţi şi 24 femei, cu vârsta de 67 ± 13 ani). Liniile punctate indică valori normale pentru FEVS. (Adaptat de la Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al: The pathogenesis of acute pulmonary edem associate with hypertension. N Engl J Med 2001;344:17.)

vasoconstricţie mediată logic şi se poate suspecta incorect că edemul pulmonar se datorează bolii cardiace hipertensive. Cu toate acestea, crizele hipertensive sunt acum mai puţin frecvente,162 şi examinarea funduscopică va indica de obicei dacă boala cardiacă hipertensivă este prezentă sau nu. În plus, ecocardiografia poate fi utilă în definirea patogenezei edemului pulmonar acut. La majoritatea pacienţilor cu edem pulmonar hipertensiv şi funcţie ventriculară stângă normală, edemul se datorează unei exacerbari a disfuncţiei diastolice, mai degrabă decât unei disfuncţii sistolice tranzitorii, ischemie miocardică sau insuficienţă mitrală severă (fig. 17-8).163

Diagnosticul şocului cardiogen care complică infarctul miocardic acut este ocazional întârziat atunci când tensiunea arterială este menţinută prin tahicardie sinusală. Suportul

inotrop intravenos nu trebuie amânat din cauza îngrijorării cu privire la creşterea cererii miocardice de oxigen, care este, de asemenea, crescută de presiunile de umplere ventriculare crescute. Dobutamina poate fi iniţiată în timp ce este plasat un cateter de arteră pulmonară pentru a monitoriza condiţiile de încărcare şi răspunsul la terapie. Spre deosebire de obiectivele hemodinamice ale inimii dilatate cronic, tensiunea arterială sistemică scăzută şi debitul cardiac redus pot fi mai puţin bine tolerate la pacienţii cu hemodinamică normală anterior şi pot fi necesare presiuni de umplere mai mari pentru a maximiza debitul cardiac. În situaţia de hipotensiune arterială marcată, dopamină trebuie iniţiată pentru a susţine o tensiune arterială sistolica >80 mm Hg.

Sublingual urmat de nitroglicerina intravenoasă poate fi utilizată pentru a scădea ischemia şi simptomele asociate şi poate oferi, de asemenea, vasodilataţie arterială atunci când RVS este ridicată. Dacă simptomele nu sunt ameliorate imediat cu nitroglicerină, sulfatul de morfină administrat intravenos poate fi eficient. Nitroprusiatul are potenţialul de a provoca o „fură coronariană" în cazul ischemiei acute şi trebuie evitat, cu excepţia pacienţilor cu hipertensiune arterială severă. Deoarece starea volumului total al corpului este de obicei normală, diureticele sunt rareori necesare în timpul infarctului acut, cu excepţia terapiei iniţiale pentru edem pulmonar. IABP trebuie luată în considerare dacă debitul cardiac este redus semnificativ, presiunile de umplere sunt sever crescute sau există dovezi de ischemie continuă. Evaluarea pentru o intervenţie definitivă, cum ar fi revascularizarea, nu ar trebui să fie amânată de încercări prelungite de a stabiliza un pacient sub terapie farmacologică. Într-un studiu de referinţă al şocului cardiogen care complică infarctul miocardic acut, mortalitatea globală la 30 de zile nu a diferit între pacienţii randomizaţi fie la revascularizare de urgenţă, fie la stabilizare medicală iniţială; deşi mortalitatea la 6 luni a fost mai mică în grupul de revascularizare (50% faţă de 63%, P = 0,027).164

Pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută secundară unei noi insuficienţe mitrale sau aortice (de exemplu, din cauza endocarditei bacteriene acute) sunt extrem de sensibili la reducerea postsarcină. Vasodilataţia arterială cu nitroprusiat intravenos, urmată de vasodilatatoare orale, îmbunătăţeşte adesea considerabil fluxul înainte şi permite luarea în considerare electivă a înlocuirii valvei. Nitroprusiatul a fost, de asemenea, utilizat cu succes pentru a stabiliza pacienţii critici cu stenoză aortică severă şi disfuncţie ventriculară stângă (fig. 17-9) în aşteptarea unei intervenţii chirurgicale definitive a valvei aortice.166

Evaluarea şi managementul pacienţilor cu miocardită acută sunt discutate în capitolul 14. Lieberman şi asociaţii167 au clasificat miocardita ca fulminantă, acută (nonfulminanta), cronică activă sau cronică persistentă pe baza criteriilor clinicopatologice. Pacienţii cu miocardită fulminantă prezintă cea mai mică întârziere între simptomele virale iniţiale şi debutul insuficienţei cardiace şi prezintă un compromis hemodinamic sever. Cu toate acestea, au mai multe şanse să îşi recupereze funcţia ventriculară stângă şi să aibă un prognostic excelent pe termen lung.168 Când această entitate clinică distinctă este suspectată şi confirmată prin biopsie endomiocardică, suportul hemodinamic agresiv, inclusiv utilizarea agenţilor inotropi şi asistenţei cardiace mecanice, este justificat pentru a „pune" pacienţii spre recuperare. O excepţie este miocardita cu celule gigantice în care este

puţin probabil ca pacienţii să se recupereze chiar şi cu terapia imunosupresoare adjuvantă şi ar trebui luate în considerare pentru transplant cardiac de urgenţă.169

Insuficienţă cardiacă cu conservat

Funcţia sistolică

Fiziopatologia insuficienţei cardiace cu funcţia sistolică păstrată este discutată mai devreme, în capitolul 14 şi în alte recenzii.18,19 Precipitatorii obişnuiţi ai decompensării acute includ ischemia, hipertensiunea şi supraîncărcarea de volum, toate acestea ar trebui tratate agresiv. Deşi debitul cardiac poate fi redus, agenţii inotropi intravenosi sunt rareori necesari pentru a menţine perfuzia organelor vitale şi pot exacerba tahicardia sau aritmiile. Terapia cu dopamină în doze mici (2 până la 3 mcg/kg/minut) poate ajuta la diureză în unele cazuri. Hipertensiunea arterială sistemică este o ţintă comună a terapiei, iar vasodilatatoarele, adesea utilizate în combinaţie, pot fi ajustate fără a fi nevoie de monitorizare hemodinamică. Inhibitori ECA, blocanţi ai receptorilor de angiotensină şi canal de calciu

0,0 -1

Linia de referinţă 24 de ore.

Timp

Figura 17-9 Modificarea indicelui cardiac la 24 de ore după începerea perfuziei cu nitroprusiat la subgrupuri de pacienţi cu disfuncţie ventriculară stângă şi stenoză aortică severă, în funcţie de gradientul mediu al presiunii valvei aortice la momentul iniţial (<30 mm Hg [gradient scăzut] vs. >30 mm Hg [gradient mare], P = 0.20). (Adaptat de la Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al: Nitroprussiat in criticly ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med 2003;348:1756.)

blocantele pot scădea tensiunea arterială şi pot îmbunătăţi complianţa ventriculară. Nitraţii orali, topici sau intravenosi pot fi utilizaţi pentru a reduce presiunile de umplere ventriculară şi pentru a îmbunătăţi toleranţa la efort, precum şi pentru a trata ischemia miocardică. La unii pacienţi, totuşi, hipotensiunea posturală poate limita utilizarea nitraţilor sau a altor vasodilatatoare.

Pe lângă gestionarea tensiunii arteriale şi a stării fluidelor, controlul ritmului cardiac este esenţial pentru prevenirea sau tratarea ischemiei asociate cu insuficienţa cardiacă diastolică. Blocanţii Ş şi blocanţii canalelor de calciu sunt agenţi cronotropi negativi utili. Pentru pacienţii care prezintă aritmii atriale cu debut nou, restabilirea ritmului sinusal este importantă pentru obţinerea unui debit cardiac adecvat. În aşteptarea anticoagulării terapeutice, blocantele Ş, blocantele canalelor de calciu sau digoxina pot fi utilizate pentru a controla răspunsul ventricular. Pentru pacienţii cu contraindicaţie pentru anticoagularea cronică, înainte de cardioversie trebuie efectuată o ecocardiogramă transesofagiană pentru a evalua trombul intracardiac.136 Cardioversia electrică sau chimică trebuie luată în

considerare şi pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fibrilaţie atrială la care nu se poate realiza un control adecvat al frecvenţei. Alternativ, poate fi luată în considerare ablaţia joncţiunii atrioventriculare cu stimulare ventriculară de rezervă.

DIRECŢII VITORIALE

Cel mai recent agent vasoactiv aprobat pentru tratamentul insuficienţei cardiace acute decompensate a fost nesiritida în 2001; totuşi, entuziasmul iniţial a fost temperat de preocupările pentru leziuni renale91 şi mortalitate,170 care pot fi legate de excesul de vasodilataţie la doze mai mari. Având în vedere potenţiala toxicitate asociată agenţilor inotropi pozitivi90 şi recunoaşterea crescută a sindromului cardiorenal care contribuie la rezultate adverse, investigaţiile clinice s-au concentrat pe dezvoltarea unor vasodilatatoare alternative şi agenţi de protecţie renală.

După cum sa discutat mai devreme, nivelurile plasmatice ale argininei vasopresinei sunt crescute la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi se corelează cu rezultate slabe.24 Efectele adverse ale vasopresinei sunt mediate de receptorii V1a din vasculatură şi miocard care provoacă vasoconstricţie şi, respectiv, inotropie pozitivă, şi receptorii V2 din rinichi care cauzează retenţia de apă. Antagoniştii receptorilor de vasopresină sunt o nouă clasă de agenţi cardiovasculari care sunt dezvoltaţi pentru a atenua progresia bolii şi pentru a îmbunătăţi supravieţuirea în insuficienţa cardiacă.24,171 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată, conivaptanul, un antagonist combinat al receptorilor V1a/V2 a redus PCWP şi presiunea atrială dreaptă şi a cauzat o creştere dependentă de doză a debitului urinar selectiv al receptorului V172. antagonist care s-a dovedit că creşte volumul urinei şi scade greutatea corporală în comparaţie cu placebo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată, în timp ce creşte concentraţiile serice de sodiu la pacienţii hiponatremici.173 Rămâne de stabilit dacă această nouă clasă de agenţi va oferi beneficii clinice suplimentare cu mai puţine efecte adverse în comparaţie cu medicamentele disponibile în prezent.

Un alt neurotransmiţător care este activat în rinichi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi poate servi ca ţintă locală pentru terapie este adenozina. Adenozina stimulează receptorii A1 din arteriolele aferente şi tubulii proximali şi distali provocând constricţie locală şi, respectiv, reabsorbţie de sodiu. În plus, receptorii A1 din macula densa mediază reducerea ratei de filtrare glomerulară prin feedback tubuloglomerular. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, antagoniştii selectivi ai receptorilor A1 măresc producţia de urină şi atenuează scăderea ratei de filtrare glomerulară cauzată de diureticele de ansă.174 Studiile actuale sunt în desfăşurare pentru a testa siguranţa şi eficacitatea antagoniştilor receptorilor de adenozină la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată şi rezistenţă la diuretic.

O limitare a majorităţii agenţilor inotropi pozitivi (de exemplu, dobutamina, milrinona) este că aceştia acţionează prin creşterea calciului intracelular în miocit şi pot provoca tahicardie şi aritmii. Levosimendanul este un derivat de piridazinonă-dinitril care măreşte sensibilitatea miofilamentelor la calciu prin legarea dependentă de calciu de troponina

C.175 Alte acţiuni farmacologice includ inhibarea uşoară a fosfodiesterazei şi activarea canalelor de potasiu. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă din cauza cardiomiopatiei ischemice sau neischemice, o perfuzie de 6 ore de levosimendan a determinat creşteri rapide, dependente de doză, ale volumului stroke şi ale indicelui cardiac şi scăderi ale PCWP şi presiunii atriale drepte cu doar o creştere modestă a frecvenţei cardiace. Cu toate acestea, date suplimentare de fază II177 şi rezultatele preliminare ale a două studii randomizate mari178 sugerează că hipotensiunea arterială şi tahiaritmiile pot

limitaţi utilizarea levosimendanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată.

Referinţe

Ko DT, Tu JV, Masoudi FA, et al: Calitatea îngrijirii şi rezultatele pacienţilor în vârstă cu insuficienţă cardiacă internaţi în Statele Unite şi Canada. Arch Intern Med 2005;165:2486.

Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al: Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. Tiraj 2005;112:3958.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 actualizare ghid pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea şi managementul insuficienţei cardiace în colaborare cu Societatea Americană de Insuficienţă cardiacă, în colaborare cu Colegiul American pentru Insuficienţă cardiacă, în colaborare cu The American College of Heart Failure): Transplantul de inimă şi plămâni: aprobat de Societatea de ritm cardiac. Circulaţie. 2005;112:e154.

Asociaţia Americană a Inimii. Statistici pentru boli de inimă şi accident vascular cerebral—Actualizare 2005. Dallas, Tex, Asociaţia Americană a Inimii, 2005.

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al: Epidemiologia insuficienţei cardiace: Studiul Framingham. J Am Coll Cardiol 1993;22:6A.

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP şi colab.: Riscul de viaţă pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive: Studiul Framingham Heart. Tiraj 2002;106:3068.

Cleland JG, Swedberg K, Follath F şi colab: The EuroHeart Failure survey program—un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă din Europa. Partea 1: Caracteristicile pacientului şi diagnostic. Eur Heart J 2003;24:442.

Fonarow GC, Adams KF, Jr, Abraham WT, şi colab.: Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficienţa cardiacă acută decompensată: clasificarea şi analiza arborelui de regresie. JAMA 2005;293:572.

Jong P, Gong Y, Liu PP, et al: Îngrijirea şi rezultatele pacienţilor nou internaţi pentru insuficienţă cardiacă în comunitate trataţi de cardiologi în comparaţie cu alţi specialişti. Tiraj 2003;108:184.

Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr, şi colab.: Milrinonă intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienţei cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;287:1541.

Comitetul de publicare pentru anchetatorii VMAC: nesiritida intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA 2002;287:1531.

Centers for Medicare & Medicaid Services: 2003 Data Compendium, 2005.

Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, et al: Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. Tiraj 2005;111:2306.

Aurigemma GP, Gaasch WH: Practică clinică: Insuficienţă cardiacă diastolică. N Engl J Med 2004;351:1097.

Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH: Insuficienţă cardiacă diastolică: Anomalii în relaxarea activă şi rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med 2004;350:1953.

Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, şi colab.: rigidizare combinată ventriculară sistolică şi arterială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie conservată: Implicaţii pentru limitările rezervelor sistolice şi diastolice. Tiraj 2003;107:714.

Klapholz M, Maurer M, Lowe AM şi colab.: Spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă în prezenţa unei fracţiuni de ejecţie a ventriculului stâng normal: Rezultatele Registrului de insuficienţă cardiacă din New York. J Am Coll Cardiol 2004;43:1432.

Zile MR, Brutsaert DL: Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică: Partea a II-a: Mecanisme cauzale şi tratament. Tiraj 2002;105:1503.

Zile MR, Brutsaert DL: Noi concepte în disfuncţia diastolică şi insuficienţa cardiacă diastolică: Partea I: Diagnostic, prognostic şi măsurători ale funcţiei diastolice. Tiraj 2002; 105:1387.

Vasan RS, Levy D: Definirea insuficienţei cardiace diastolice: un apel pentru criterii de diagnostic standardizate. Tiraj 2000;101:2118.

Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, şi colab: Prezentarea clinică, managementul şi rezultatele în spital ale pacienţilor internaţi cu insuficienţă cardiacă acută decompensată cu funcţie sistolica conservată: un raport din baza de date Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). J Am Coll Cardiol 2006;47:76.

Givertz MM, Fang JC: Insuficienţă cardiacă diastolică. În Baughman KL, Baumgartner W, (eds): The Treatment of Advanced Heart Disease. New York, US Healthcare Sciences, 2006;229.

Stevenson LW, Tillisch JH: Menţinerea debitului cardiac cu presiuni normale de umplere la pacienţii cu insuficienţă cardiacă dilatată. Circulation 1986;74:1303.

Goldsmith SR, Gheorghiade M: Antagonismul vasopresinei în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol 2005;46:1785.

Ooi H, Colucci WS, Givertz MM: Endotelina mediază tonusul vascular pulmonar crescut la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: Demonstraţie prin perfuzie intrapulmonară directă de sitaxsentan. Tiraj 2002;106:1618.

Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, et al: troponina cardiacă I este asociată cu afectarea hemodinamicii, disfuncţia ventriculară stângă progresivă şi ratele crescute de mortalitate în insuficienţa cardiacă avansată. Tiraj 2003;108:833.

Del Carlo CH, Pereira-Barretto AC, Cassaro-Strunz C şi colab: Măsurarea în serie a nivelurilor de troponină T cardiacă pentru predicţia evenimentelor clinice în insuficienţa cardiacă decompensată. J Card Fail 2004;10:43.

Maytin M, Colucci WS: Cardioprotecţie: O nouă paradigmă în managementul sindroamelor de insuficienţă cardiacă acută. Am J Cardiol 2005;96:26G.

Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM şi colab.: Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. Arch Intern Med 2001;161:2337.

Schiff GD, Fung S, Speroff T şi colab.: Insuficienţă cardiacă decompensată: simptome, modele de debut şi factori contributivi. Am J Med 2003;114:625.

Chin MH, Goldman L: Factori care contribuie la spitalizarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Public Health 1997;87:643.

Cline CM, Bjorck-Linne AK, Israelsson BY, et al: Nerespectarea şi cunoaşterea medicamentelor prescrise la pacienţii vârstnici cu insuficienţă cardiacă. Eur J Heart Fail 1999;1:145.

Stafford RS, Radley DC: Subutilizarea medicamentelor cardiace cu beneficii dovedite, 1990 până în 2002. J Am Coll Cardiol 2003;41:56.

Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al: Asocierea concentraţiei serice de digoxină şi a rezultatelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. JAMA 2003;289:871.

Ellison KE, Stevenson WG, Sweeney MO, et al: Management of arhythmias in heart failure. Congest Heart Fail 2003;9:91.

Ebinger MW, Krishnan S, Schuger CD: Mecanisme ale aritmiilor ventriculare în insuficienţa cardiacă. Curr Heart Fail Rep 2005;2:111.

Stevenson WG, Stevenson LW: Fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă - încă cinci ani. N Engl J Med 2004;351:2437.

Parkash R, Maisel WH, Toca FM, et al: Fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă: Risc de mortalitate ridicat chiar dacă funcţia ventriculară este păstrată. Am Heart J 2005;150:701.

Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L şi colab: Insuficienţă cardiacă şi moarte subită la pacienţii cu cardiomiopatie indusă de tahicardie şi tahicardie recurentă. Tiraj 2004; 110:247.

Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G şi colab.: Cardiomiopatie indusă de tahicardie: o revizuire a literaturii. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:710.

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA şi colab.: Efectul advers al stimularii ventriculare asupra insuficienţei cardiace şi fibrilaţiei atriale în rândul pacienţilor cu durată QRS iniţială normală într-un studiu clinic de terapie cu stimulator cardiac pentru disfuncţia nodului sinusal. Tiraj 2003;107:2932.

Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA şi colab: Infecţia cu virus respirator sinciţial la vârstnici şi adulţi cu risc ridicat. N Engl J Med 2005;352:1749.

Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al: Eficacitatea şi rentabilitatea vaccinării împotriva gripei în rândul persoanelor în vârstă care trăiesc în comunitate. N Engl J Med 1994;331:778.

Forman DE, Butler J, Wang Y, et al: Incidenţa, predictorii la internare şi impactul înrăutăţirii funcţiei renale în rândul pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol 2004;43:61.

Piano MR: Alcoolul şi insuficienţa cardiacă. J Card Fail 2002;8:239.

Lucas DL, Brown RA, Wassef M, et al: Alcoolul şi sistemul cardiovascular: provocări şi oportunităţi de cercetare. J Am Coll Cardiol 2005;45:1916.

Pagina J, Henry D: Consumul de AINS şi dezvoltarea insuficienţei cardiace congestive la pacienţii vârstnici: o problemă de sănătate publică subrecunoscută. Arch Intern Med 2000;160:777.

Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ şi colab: Retenţia de lichide după iniţierea terapiei cu tiazolidindionă la pacienţii diabetici cu insuficienţă cardiacă cronică stabilită. J Am Coll Cardiol 2003;41:1394.

Chin MH, Goldman L: Corelaţii de complicaţii majore sau deces la pacienţii internaţi în spital cu insuficienţă cardiacă congestivă. Arch Intern Med 1996;156:1814.

Nohria A, Tsang SW, Fang JC şi colab.: Evaluarea clinică identifică profiluri hemodinamice care prezic rezultatele la pacienţii internaţi cu insuficienţă cardiacă. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1797.

Felker GM, Benza RL, Chandler AB şi colab.: Etiologia insuficienţei cardiace şi răspunsul la milrinonă în insuficienţa cardiacă decompensată: Rezultatele studiului OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol 2003;41:997.

Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al: Utilitatea anemiei ca predictor al decesului şi al reinternei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată. Am J Cardiol 2003;92:625.

Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J şi colab.: Peptida natriuretică N-terminală-pro-creier prezice rezultatul după externarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Tiraj 2004;110:2168.

Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, şi colab.: Testarea NT-proBNP pentru diagnostic şi prognostic pe termen scurt în insuficienţa cardiacă destabilizată acută: O analiză internaţională grupată a 1256 de pacienţi: Studiul de colaborare internaţională a NT-proBNP. Eur Heart J 2006;27:330.

Adams KF, Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al: Caracteristicile şi rezultatele pacienţilor spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare şi observaţii preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J 2005; 149:209.

Stevenson LW, Perloff JK: Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru estimarea hemodinamicii în insuficienţa cardiacă cronică. JAMA 1989;261:884.

Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, şi colab: Relaţia dintre hipervolemie nerecunoscută în insuficienţa cardiacă cronică cu starea clinică, hemodinamică şi rezultatele pacientului. Am J Cardiol 2004;93:1254.

Rao AB, Gray D: Dificultăţi de respiraţie la pacienţii adulţi spitalizaţi. Postgrad Med J 2003;79:681.

Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al: Acest pacient dispneic din departamentul de urgenţă are insuficienţă cardiacă congestivă? JAMA 2005;294:1944.

Chakko S, Woska D, Martinez H şi colab.: corelaţii clinice, radiografice şi hemodinamice în insuficienţa cardiacă congestivă cronică: rezultate contradictorii pot duce la îngrijire necorespunzătoare. Am J Med 1991;90:353.

McGee SR: Examenul fizic al presiunii venoase: o revizuire critică. Am Heart J 1998;136:10.

Sanders GP, Mendes LA, Colucci WS şi colab.: Metode noninvazive pentru detectarea presiunii de umplere cardiacă ridicată pe partea stângă. J Card Fail 2000;6:157.

Givertz MM, Slawsky MT, Moraes DL şi colab.: Determinarea neinvazivă a presiunii arterei pulmonare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Am J Cardiol 2001;87:1213.

Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW: Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu sindroame de insuficienţă cardiacă acută. Am J Cardiol 2005;96:32G.

Yu CM, Wang L, Chau E şi colab.: Monitorizarea impedanţei intratoracice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: corelaţia cu starea fluidelor şi fezabilitatea avertismentului timpuriu înainte de spitalizare. Tiraj 2005;112:841.

Davidson C: Poate fi diagnosticată insuficienţa cardiacă în asistenţa medicală primară? Radiografia toracică este încă utilă. BMJ 2000;321:1414.

Mahdyoon H, Klein R, Eyler W şi colab: Congestie pulmonară radiografică în insuficienţa cardiacă congestivă în stadiu terminal. Am J Cardiol 1989;63:625.

Kataoka H: Revărsate pericardice şi pleurale în insuficienţa cardiacă cronică decompensată. Am Heart J 2000;139:918.

Kataoka H, Takada S: Rolul ultrasonografiei toracice pentru evaluarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică decompensată. J Am Coll Cardiol 2000;35:1638.

Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al: Exerciţiu şi insuficienţă cardiacă: o declaraţie a comitetului Asociaţiei Americane a Inimii privind exerciţiile, reabilitarea şi prevenirea. Tiraj 2003; 107:1210.

Anker SD, Negassa A, Coats AJ şi colab.: Importanţa prognostică a pierderii în greutate în insuficienţa cardiacă cronică şi efectul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: un studiu observaţional. Lancet 2003;361:1077.

Drazner MH, Yancy CW, Shah MR, et al: Utilitatea istoricului şi a examinării fizice în evaluarea hemodinamicii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată: Trialul ESCAPE. Tiraj 2005;112:II-640.

Leier CV, Dei CL, Metra M: Relevanţa clinică şi managementul anomaliilor electrolitice majore în insuficienţa cardiacă congestivă: hiponatremie, hipokaliemie şi hipomagnezemie. Am Heart J 1994;128:564.

Sica DA: Hiponatremia si insuficienta cardiaca: Fiziopatologia si implicatii. Congest Heart Fail 2005;11:274.

Milionis HJ, Alexandrides GE, Liberopoulos EN, et al: Hipomagnezemie şi anomalii concomitente acido-bazice şi electrolitice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Eur J Heart Fail 2002;4:167.

Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS şi colab: Rate de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a Aldactonei. N Engl J Med 2004;351:543.

Shlipak MG, Massie BM: Provocarea clinică a sindromului cardiorenal. Tiraj 2004;110:1514.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM şi colab: Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace. N Engl J Med 2002;347:161.

Iwanaga Y, Furuichi S, Noguchi T, et al: peptida natriuretică de tip B reflectă puternic stresul peretelui diastolic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: comparaţie între insuficienţa cardiacă sistolica şi diastolică. J Am Coll.Cardiol 2006;47:742.

Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al: BNP Consensus Panel 2004: O abordare clinică pentru diagnosticul, prognosticul, screeningul, monitorizarea tratamentului şi rolurile terapeutice ale peptidelor natriuretice în bolile cardiovasculare. Congest Heart Fail 2004;10:1.

Maisel AS, McCord J, Nowak RM, şi colab.: Peptida natriuretică de tip B de lângă pat în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace cu fracţiune de ejecţie redusă sau conservată: Rezultatele studiului multinaţional „Respiraţia nu corectă". J Am Coll Cardiol 2003;41:2010.

Parsonage WA, Galbraith AJ, Koerbin GL şi colab.: Valoarea peptidei natriuretice de tip B pentru identificarea presiunii arteriale pulmonare semnificativ crescute la pacienţii trataţi pentru insuficienţă cardiacă cronică stabilită secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol 2005;95:883.

Wang TJ, Larson MG, Levy D şi colab.: Impactul obezităţii asupra nivelurilor plasmatice de peptide natriuretice. Tiraj 2004;109:594.

Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K şi colab: Utilizarea peptidei natriuretice de tip B în evaluarea şi managementul dispneei acute. N Engl J Med 2004;350:647.

Connors AF, Jr, Speroff T, Dawson NV, şi colab.: Eficacitatea cateterizării inimii drepte în îngrijirea iniţială a pacienţilor în stare critică. SUPORT Anchetatorii. JAMA 1996;276:889.

Investigatorii ESCAPE şi coordonatorii studiului ESCAPE: Studiul de evaluare a insuficienţei cardiace congestive şi a eficacităţii cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA 2005;294:1625.

Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW şi colab.: Impactul cateterului arterei pulmonare la pacienţii critici: Metaanaliza studiilor clinice randomizate. JAMA 2005;294:1664.

Cappola TP, Felker GM, Kao WH, et al: Hipertensiunea pulmonară şi riscul de deces în cardiomiopatie: Pacienţii cu miocardită prezintă un risc mai mare. Tiraj 2002;105:1663.

Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM: Hipertensiunea pulmonară secundară în insuficienţa cardiacă cronică: Rolul endoteliului în fiziopatologie şi management. Tiraj 2000;102:1718.

Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC şi colab.: Mortalitatea în spital la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată care necesită medicamente vasoactive

intravenoase: o analiză din Registrul naţional de insuficienţă cardiacă acută decompensată (ADHERE). J Am Coll Cardiol 2005;46:57.

Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD: Riscul de înrăutăţire a funcţiei renale cu nesiritide la pacienţii cu insuficienţă cardiacă acută decompensată. Tiraj 2005;111:1487.

Hamilton MA, Stevenson LW, Woo M şi colab.: Efectul regurgitării tricuspidiene asupra fiabilităţii tehnicii de debit cardiac cu termodiluţie în insuficienţa cardiacă congestivă. Am J Cardiol 1989;64:945.

Nunez S, Maisel A: Comparaţie între saturaţia venoasă mixtă de oxigen şi debitul cardiac prin termodiluţie la monitorizarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă severă trataţi cu milrinonă şi dobutamina. Am Heart J 1998;135:383.

Cody RJ: Studii clinice ale terapiei diuretice în insuficienţa cardiacă: direcţii de cercetare şi consideraţii clinice. J Am Coll Cardiol 1997;22:165A.

Kramer BK, Schweda F, Riegger GA: Tratamentul diuretic şi rezistenţa la diuretice în insuficienţa cardiacă. Am J Med 1999;106:90.

Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG şi colab.: Eficacitatea diuretică a dozei mari de furosemid în insuficienţa cardiacă severă: injecţie în bolus versus perfuzie continuă. J Am Coll Cardiol 1996;28:376.

Salvador DR, Rey NR, Ramos GC şi colab.: Perfuzie continuă versus injectare în bolus de diuretice de ansă în insuficienţa cardiacă congestivă. Cochrane Database Syst Rev:CD003178, 2005.

Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al: Modificări ale nivelurilor de peptide natriuretice ale creierului şi măsurători ale impedanţei bioelectrice după tratamentul cu furosemid în doză mare şi soluţie salină hipertonică versus furosemid în doză mare în monoterapie

în insuficienţa cardiacă congestivă refractară: un studiu dublu-orb.

J Am Coll Cardiol 2005;45:1997.

Santos J, Planas R, Pardo A şi colab.: Spironolactonă în monoterapie sau în combinaţie cu furosemid în tratamentul ascitei moderate în ciroza nonazotemică: un studiu comparativ randomizat al eficacităţii şi siguranţei. J Hepatol 2003;39:187.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med 1999;341:709.

Cody RJ: Terapie diuretică. În Poole-Wilson P, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJ (eds): Heart Failure. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp. 635-48.

Marenzi G, Lauri G, Grazi M şi colab.: Răspunsul circulator la eliminarea supraîncărcării cu fluide prin ultrafiltrare extracorporală în insuficienţa cardiacă congestivă refractară. J Am Coll Cardiol 2001; 38:963.

Bart BA, Boyle A, Bank AJ, şi colab: Ultrafiltrare versus îngrijire obişnuită pentru pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă: Trialul pentru ameliorarea pacienţilor supraîncărcaţi acut cu fluide cu insuficienţă cardiacă congestivă decompensată (RAPID-CHF). J Am Coll Cardiol 2005;46:2043.

Costanzo MR, Saltzberg M, O'Sullivan J, şi colab: Ultrafiltrarea precoce la pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată şi rezistenţă la diuretic. J Am Coll Cardiol 2005;46:2047.

104a. Costanzo MR: Colegiul American de Cardiologie, 2006 Sesiuni ştiinţifice. Atlanta, GA.

Leier CV, Bambach D, Thompson MJ şi colab: Efectele hemodinamice centrale şi regionale ale dinitratului de izosorbid intravenos, nitroglicerinei şi nitroprusiatului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Am J Cardiol 1981;48:1115.

Gori T, Parker JD: Toleranţa la nitraţi: O ipoteză unificatoare. Tiraj 2002;106:2510.

Gori T, Parker JD: Puzzle-ul toleranţei la nitraţi: bucăţi mai mici decât credeam? Tiraj 2002;106:2404.

Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP şi colab.: Efecte hemodinamice susţinute ale unei infuzii de nesiritide (peptidă natriuretică umană de tip b) în insuficienţa cardiacă: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Grupul de studiu Natrecor. J Am Coll Cardiol 1999;34:155.

Marcus LS, Hart D, Packer M şi colab: Efectele hemodinamice şi excretorii renale ale perfuziei cu peptidă natriuretică a creierului uman la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: un studiu încrucişat dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. Circulation 1996;94:3184.

Colucci WS, Elkayam U, Horton DP şi colab.: Nesiritida intravenoasă, o peptidă natriuretică, în tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate. Grupul de studiu Nesiritide. N Engl J Med 2000;343:246.

Wang DJ, Dowling TC, Meadows D, et al: Nesiritide nu îmbunătăţeşte funcţia renală la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi agravarea creatininei serice. Tiraj 2004;110:1620.

Michaels AD, Chatterjee K, De Marco T: Efectele nesiritidei intravenoase asupra hemodinamicii vasculare pulmonare în hipertensiunea pulmonară. J Card Fail 2005;11:425.

Leyh RG, Kofidis T, Struber M şi colab.: Albastru de metilen: medicamentul de elecţie pentru vasoplegia refractară la catecolamine după bypass cardiopulmonar? J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1426.

Miller RR, Awan NA, Joye JA şi colab.: Terapia combinată cu dopamină şi nitroprusid în insuficienţa cardiacă congestivă: creşterea mai mare a performanţei cardiace prin adăugarea stimulării inotrope la reducerea postsarcină. Circulation 1977;55:881.

Dixon LJ, Morgan DR, Hughes SM şi colab.: Consecinţele funcţionale ale decuplării oxidului nitric sintazei endoteliale în insuficienţa cardiacă congestivă. Tiraj 2003;107:1725.

Packer M, Meller J, Medina N şi colab: Evenimente hemodinamice de rebound după retragerea bruscă a nitroprusiatului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. N Engl J Med 1979;301:1193.

Friederich JA, Butterworth JF: Nitroprusiatul de sodiu: Douăzeci de ani şi mai departe. Anesth Analg 1995;81:152.

Ruffolo RR, Jr: Farmacologia dobutaminei. Am J Med Sci 1987;294:244.

Parker JD, Landzberg JS, Bittl JA, et al: Efectele stimulării beta-adrenergice cu dobutamina asupra relaxării izovolumice în ventriculul stâng uman normal şi eşuat. Circulation 1991;84:1040.

Hare JM, Givertz MM, Creager MA şi colab.: Sensibilitate crescută la inhibarea oxidului nitric sintetazei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: potenţarea răspunsului la inotrop beta-adrenergic. Circulation 1998;97:161.

Uretsky BF, Hua J: Farmacoterapie intravenoasă combinată în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă decompensată. Am Heart J 1991;121:1679.

Takkenberg JJ, Czer LS, Fishbein MC şi colab.: Miocardita eozinofilă la pacienţii care aşteaptă transplantul de inimă. Crit Care Med 2004;32:714.

DiBianco R: Intervenţie acută pozitivă inotropă: Inhibitorii fosfodiesterazei. Am Heart J 1991;121:1871.

Givertz MM, Hare JM, Loh E şi colab.: Efectul bolus milrinonei asupra variabilelor hemodinamice şi rezistenţei vasculare pulmonare la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă: un test rapid pentru reversibilitatea hipertensiunii pulmonare. J Am Coll Cardiol 1996;28:1775.

Colucci WS, Wright RF, Jaski BE şi colab.: Milrinona şi dobutamina în insuficienţa cardiacă severă: efecte hemodinamice diferite şi receptivitatea pacientului individual. Tiraj 1986;73:III-175.

Lang CC, Hankins S, Hauff H şi colab.: Morbiditatea şi mortalitatea candidaţilor la transplant cardiac cu statutul UNOS 1B la domiciliu.

J Heart Lung Transplant 2003;22:419.

Hershberger RE, Nauman D, Walker TL şi colab: Procese de îngrijire şi rezultate clinice ale suportului continuu în ambulatoriu cu inotropi (COSI) la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal refractar. J Card Fail 2003;9:180.

Colucci WS, Denniss AR, Leatherman GF şi colab.: Perfuzia intracoronară de dobutamina la pacienţii cu şi fără insuficienţă cardiacă congestivă severă: relaţii doză-răspuns, corelaţie cu catecolaminele circulante şi efectul inhibării fosfodiesterazei. J Clin Invest 1988;81:1103.

Tabaee A, Givertz MM: Managementul farmacologic al pacientului hipotensiv. În Irwin RS, Rippe JM (eds): Intensive Care Medicine. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp. 295-301.

Leier CV, Heban PT, Huss P şi colab: Efecte hemodinamice sistemice şi regionale comparative ale dopaminei şi dobutaminei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cardiomiopatică. Circulation 1978;58:466.

Ungar A, Fumagalli S, Marini M, et al: Efectele hemodinamice renale, dar nu sistemice, ale dopaminei sunt influenţate de severitatea insuficienţei cardiace congestive. Crit Care Med 2004; 32:1125.

Port JD, Gilbert EM, Larrabee P, şi colab: Epuizarea neurotransmiţătorilor compromite capacitatea aminelor cu acţiune indirectă de a oferi suport inotrop în inima umană în deficienţă. Circulation 1990;81:929.

McKinlay KH, Schinderle DB, Swaminathan M şi colab.: Predictorii utilizării inotropilor în timpul separării de bypass cardiopulmonar. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18:404.

Asociaţia Americană a Inimii: 2005 Ghidurile Asociaţiei Americane a Inimii pentru resuscitarea cardiopulmonară şi îngrijirea cardiovasculară de urgenţă: Partea 7.2: Managementul stopului cardiac. Tiraj 2005;112:IV-58.

Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH şi colab.: Sindromul vasoplegic după operaţia pe cord deschis. J Cardiovasc Surg (Torino) 1998;39:619.

Falk RH: Fibrilaţie atrială. N Engl J Med 2001;344:1067.

Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al: Dezvoltarea limitărilor circulator-renale la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei identifică pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă şi mortalitate precoce. J Am Coll Cardiol 2003;41:2029.

McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K şi colab.: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolica ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet 2003; 362:767.

Elkayam U, Karaalp IS, Wani OR, et al: Rolul nitraţilor organici în tratamentul insuficienţei cardiace. Prog Cardiovasc Dis 1999;41:255.

Parker JO, Farrell B, Lahey KA, et al: Efectul intervalelor dintre doze asupra dezvoltării toleranţei la dinitrat de izosorbid. N Engl J Med 1987;316:1440.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab: Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049.

Packer M, Meller J, Medina N şi colab.: Provocarea evenimentelor ischemice miocardice în timpul iniţierii terapiei vasodilatatoare pentru insuficienţa cardiacă cronică severă: evaluarea clinică şi hemodinamică a 52 de pacienţi consecutivi cu cardiomiopatie ischemică. Am J Cardiol 1981;48:939.

Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al: Terapia cu beta-blocante influenţează răspunsul hemodinamic la agenţii inotropi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o comparaţie randomizată a dobutaminei şi enoximonei înainte şi după tratamentul cronic cu metoprolol sau carvedilol. J Am Coll Cardiol 2002;40:1248.

Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS şi colab.: Iniţierea înainte de descărcare de gestiune a carvedilolului la pacienţii spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă decompensată: rezultate ale studiului Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF). J Am Coll Cardiol 2004;43:1534.

Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al: Educaţia la externare îmbunătăţeşte rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Tiraj 2005;111:179.

Silver MA, Peacock WF 4th, Diercks, DB: Optimizarea tratamentului şi a rezultatelor în insuficienţa cardiacă acută: dincolo de triajul iniţial. Congest Heart Fail 2006;12:137.

Haque WA, Boehmer J, Clemson BS şi colab: Efectele hemodinamice ale administrării suplimentare de oxigen în insuficienţa cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 1996;27:353.

Bradley TD, Floras JS: Apneea în somn şi insuficienţa cardiacă: Partea a II-a: Apneea centrală în somn. Tiraj 2003;107:1822.

Bradley TD, Floras JS: Apneea în somn şi insuficienţa cardiacă: Partea I: Apneea obstructivă în somn. Tiraj 2003;107:1671.

Weinfeld MS, Drazner MH, Stevenson WG şi colab: Rezultatul timpuriu al iniţierii amiodaronei pentru fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant 2000;19:638.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB şi colab.: Amiodarona sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med 2005;352:225.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ şi colab.: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţiune de ejecţie redusă. N Engl J Med 2002;346:877.

Koniaris LS, Goldhaber SZ: Anticoagularea în cardiomiopatia dilatativă. J Am Coll Cardiol 1998;31:745.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY şi colab.: Tratamentul intensiv al diabetului şi bolile cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1. N Engl J Med 2005;353:2643.

Inzucchi SE: Terapia antihiperglicemică orală pentru diabetul de tip 2: revizuire ştiinţifică. JAMA 2002;287:360.

Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al: Anemia este asociată cu simptome mai grave, o afectare mai mare a capacităţii funcţionale şi o creştere semnificativă a mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1780.

Felker GM, Adams KF, Jr, Gattis WA, et al: Anemia ca factor de risc şi ţintă terapeutică în insuficienţa cardiacă. J Am Coll Cardiol 2004;44:959.

Rosenbaum AM, Murali S, Uretsky BF: Contrapulsarea balonului intra-aortic ca „punte" către transplantul cardiac: Efecte în cardiomiopatia nonischemică şi ischemică. Chest 1994;106:1683.

Mancini D, Burkhoff D: Metode de gestionare şi tratare a insuficienţei cardiace bazate pe dispozitive mecanice. Tiraj 2005;112:438.

Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, et al: Incidenţa scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 1998;98:2383.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ şi colab: Asistenţă mecanică pe termen lung a ventriculului stâng pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med 2001;345:1435.

Phillips RA, Greenblatt J, Krakoff LR: Urgenţe hipertensive: Diagnostic şi management. Prog Cardiovasc Dis 2002;45:33.

Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM şi colab.: Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiune arterială. N Engl J Med 2001;344:17.

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG şi colab: Revascularizare precoce în infarctul miocardic acut complicat de şoc cardiogen. Investigatorii SOC: Ar trebui să revascularizăm urgent coronarele ocluzate pentru şoc cardiogen.

N Engl J Med 1999;341:625.

Capomolla S, Pozzoli M, Opasich C şi colab.: Perfuzia de dobutamina şi nitroprusid la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă: îmbunătăţirea hemodinamică prin efecte discordante asupra insuficienţei mitrale, funcţiei atriale stângi şi funcţiei ventriculare. Am Heart J 1997;134:1089.

Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB şi colab: Nitroprussiat la pacienţii critici cu disfuncţie ventriculară stângă şi stenoză aortică. N Engl J Med 2003;348:1756.

Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A şi colab.: Descriere clinicopatologică a miocarditei. J Am Coll Cardiol 1991;18:1617.

McCarthy RE, III, Boehmer JP, Hruban RH şi colab.: Rezultatul pe termen lung al miocarditei fulminante în comparaţie cu miocardita acută (nonfulminantă). N Engl J Med 2000;342:690.

Cooper LT, Jr, Berry GJ, Shabetai R: Miocardita idiopatică cu celule gigantice: istorie naturală şi tratament. Grupul de studiu multicentric al miocarditei cu celule gigantice. N Engl J Med 1997;336:1860.

Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M şi colab.: Risc pe termen scurt de deces după tratamentul cu nesiritide pentru insuficienţa cardiacă decompensată: o analiză comună a studiilor controlate randomizate. JAMA 2005;293:1900.

Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, et al: Vasopresina: O nouă ţintă pentru tratamentul insuficienţei cardiace. Am Heart J 2003; 146:9.

Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH şi colab.: Efecte hemodinamice acute ale conivaptanului, un antagonist dublu al receptorilor de vasopresină V(1A) şi V(2), la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Tiraj 2001;104:2417.

Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, şi colab.: Blocarea receptorilor de vasopresină V2 cu tolvaptan la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: Rezultatele unui studiu dublu-orb, randomizat. Tiraj 2003;107:2690.

Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al: BG9719 (CVT-124), un antagonist al receptorului de adenozină A1, protejează împotriva scăderii funcţiei renale observată cu terapia diuretică. Tiraj 2002;105:1348.

Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, et al: Sensibilizarea la calciu mediată de troponina C indusă de levosimendan nu afectează relaxarea. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25:794.

Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS şi colab: Efecte hemodinamice şi clinice acute ale levosimendanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Anchetatorii de studiu. Tiraj 2000; 102:2222.

Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS: Efecte hemodinamice susţinute ale levosimendanului intravenos. Tiraj 2003;107:81.

Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP şi colab: Actualizare a studiilor clinice de la American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE şi PROACTIVE. Eur J Heart Fail 2006;8:105.

Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, et al: Declaraţie de consens: Îngrijire paliativă şi de susţinere în insuficienţa cardiacă avansată. J Card Fail 2004;10:200.

Monrad ES, Baim DS, Smith HS şi colab.: Milrinonă, dobutamina şi nitroprusiatul: Efecte comparative asupra hemodinamicii şi energeticii miocardice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă. Tiraj 1986;73:III168.

Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, şi colab.: Program organizat pentru iniţierea tratamentului de salvare a vieţii la pacienţii spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă (OPTIMIZE-HF): justificare şi proiectare. Am Heart J 2004;148:43.

Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, et al: Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005;96:11G.

Dispozitive pentru transplant cardiac şi suport circulator

Michael A. Mathier şi Srinivas Murali

CUPRINS CAPITOLUL

Transplantul cardiac 410

Dispozitive de suport circulator 417

În ciuda tratamentului cu noi scheme medicamentoase şi intervenţii chirurgicale cardiace cu risc ridicat, mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă (IC) progresează în stadii avansate caracterizate prin limitare simptomatică marcată şi compromis hemodinamic profund. Transplantul cardiac este terapia de primă linie pentru pacienţii selectaţi cu IC în stadiu terminal. În Statele Unite, există 135 de centre de transplant care efectuează aproximativ 2000 de proceduri anual. Din nefericire, oferta limitată de inimi donatoare a limitat creşterea transplantului cardiac şi a condus la căutarea unor strategii alternative, cum ar fi suportul circulator mecanic. Explozia recentă a tehnologiei mecanice de suport circulator oferă promisiunea unei terapii universal disponibile pentru a scădea ratele de morbiditate şi mortalitate la toţi pacienţii cu IC în stadiu terminal.

TRANSPLANT CARDIAC

Transplantul cardiac uman a fost efectuat pentru prima dată în 1967. În ultimele 4 decenii, transplantul cardiac a evoluat în terapia standard de aur pentru mulţi pacienţi cu IC în stadiu terminal. Această evoluţie a fost posibilă prin progrese semnificative în fiecare aspect al transplantului cardiac: selecţia şi managementul primitorului şi donatorului, conservarea

organelor, tehnica chirurgicală, imunosupresia şi managementul complicaţiilor post-transplant acute şi cronice. Aproximativ 3000 de transplanturi cardiace sunt efectuate în întreaga lume în fiecare an. Ratele de supravieţuire la 1, 5 şi 10 ani post-transplant cardiac sunt de aproximativ 83%, 73% şi, respectiv, 68%. Supravieţuirea pe termen lung (mai mult de 15 ani) nu este neobişnuită, în mare parte ca urmare a unei imunosupresii mai limitate şi mai direcţionate. Numărul total de transplanturi cardiace efectuate anual sa menţinut constant în ultimii 20 de ani, în mare parte din cauza disponibilităţii limitate a donatorilor.1,2

În aceeaşi perioadă, s-au făcut progrese dramatice în terapia chirurgicală medicală şi netransplant a pacienţilor cu IC avansată. Farmacoterapia cuprinzătoare a întârziat semnificativ progresia IC la stadiile sale avansate. Stimulatoarele cardiace biventriculare şi defibrilatoarele cardioverter implantabile au contribuit în mod important la reducerea ratelor de morbiditate şi mortalitate prin IC. În plus, progresele chirurgicale au permis ca beneficiile revascularizării coronariene şi ale reparaţiei valvulare să fie extinse la pacienţii cu funcţie ventriculară deficitară. Cu toate acestea, transplantul cardiac rămâne cea mai bună opţiune pentru mulţi pacienţi cu IC avansată.

Selectarea pacientului

Deşi transplantul cardiac oferă rezultate excelente pentru pacient, are câteva limitări importante. Printre acestea se numără disponibilitatea inadecvată a donatorilor, riscul perioperator semnificativ şi morbiditatea şi mortalitatea semnificativă după transplant. În consecinţă, optimizarea selecţiei pacienţilor pentru procedură este critică. Principiul primordial este de a selecta pacienţii a căror disfuncţie cardiacă le afectează substanţial stilul de viaţă şi le ameninţă durata de viaţă, dar care nu au suficiente comorbidităţi extracardiace pentru a compromite în mod important rezultatul posttransplant. Programele individuale de transplant îşi stabilesc propriile criterii de includere şi excludere; o listă reprezentativă de criterii este prezentată în Tabelul 18-1.3

Transplantul cardiac este cel mai frecvent efectuat pentru disfuncţia sistolică cronică severă a ventriculului stâng, deşi este utilizat ocazional la pacienţii cu alte patologii cardiace avansate (de exemplu, boală coronariană, cardiomiopatie hipertrofică, cardiomiopatie restrictivă sau altele). În general, se efectuează o serie standard de teste cardiace pentru a evalua în detaliu starea cardiacă a fiecărui pacient. Scopul testării cardiace este de a determina acest lucru

Boala cardiacă limitează starea funcţională sau supravieţuirea anticipată într-un grad suficient pentru a justifica luarea în considerare a transplantului;

Nu există terapii alternative acceptabile (medicale sau chirurgicale) pentru boala cardiacă;

Hipertensiunea pulmonară ireversibilă nu este prezentă; şi

Terapia adecvată este aleasă pentru a „pune” pacientul la transplant.

Evaluarea severității bolilor cardiace

Evaluarea severității bolii cardiace se bazează pe date anatomice, funcționale și hemodinamice. Evaluarea funcțională include o determinare a clasei NYHA, precum și măsuri mai obiective ale capacității de efort, cum ar fi consumul maxim de oxigen sau distanța de mers pe jos de 6 minute. Consumul maxim de oxigen (Vo2) este măsurat prin analiza gazelor respiratorii respirație-respirație fie în timpul ergometriei cu bicicleta, fie

Tabelul 18-1 Criterii de selecție pentru candidații la transplant cardiac

Criterii de includere

Insuficiență cardiacă avansată cu simptome refractare severe și speranță de viață semnificativ redusă

Boală coronariană avansată cu angină refractară care nu poate fi revascularizată

Aritmii ventriculare maligne care nu răspund la terapiile standard

Criterii de excludere

Vârsta înaintată

Hipertensiune pulmonară ireversibilă

Boala cronică noncardiacă care compromite supraviețuirea și recuperarea funcțională

Boală vasculară periferică severă

Obezitate morbidă (IMC > 40 kg/m2)

Malignitate activă sau recentă

Infecție activă (excluzând infecțiile cronice ale dispozitivelor mecanice de sprijin circulator)

Seroconversia virusului imunodeficienței umane

Abuzul de droguri, tutun sau alcool în ultimele 6 luni

Instabilitate psihică sau psihosocială

IMC, indicele de masă corporală.

exercițiu gradat pe bandă de alergare. Într-un studiu seminal, s-a constatat că Vo2 maximă prezice mortalitatea la pacienții cu IC avansată (Fig. 18—1).4 Pe baza acestui studiu, un Vo2 maxim < 14 mL/kg/min este utilizat în mod obișnuit ca prag pentru listarea pacientului pentru transplant cardiac. Studiile au sugerat că la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată care sunt tratați cu antagoniști Ş-adrenergici, acest prag poate fi prea mare și că un pic mai mic de Vo2 poate fi mai adecvat pentru listarea transplantului.5 Alți parametri obținuți în timpul acestor studii, inclusiv ventilația minut-panta de dioxid de carbon

(Ve/Vco2) (o măsură a eficienţei ventilatorii), s-au dovedit utile pentru a prezice rezultatul şi evaluarea eficienţei ventilatorii. candidatura pacientului pentru transplant cardiac.6

S-a demonstrat că distanţa de mers pe jos de 6 minute se corelează bine cu Vo2 maximă, sugerând că această măsură mai simplă a capacităţii funcţionale poate fi utilizată în locul studiului mai greoi privind consumul de oxigen.7 O serie de parametri clinici şi de laborator uşor de disponibili, cum ar fi hiponatremia, azotemia, anemie şi caşexia, împreună cu dependenţa de pacienţii cu sprijinul inotrop al riscului, identifică pacienţii cu un scor prognostic pe baza unui calcul de risc. variabilele clinice au fost susţinute de unii ca un predictor mai rafinat al rezultatului la pacienţii cu IC avansată.9

Evaluarea Vasculaturii Pulmonare

Un determinant important al candidaturii pentru transplantul cardiac este starea circulaţiei pulmonare. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă stângă de lungă durată dezvoltă frecvent hipertensiune pulmonară, care se poate inversa sau nu cu terapia vasodilatatoare acută sau cronică. Agenţii utilizaţi în mod obişnuit pentru a evalua vasoreactivitatea pulmonară în mod acut includ nitroprusiatul de sodiu, prostaglandina E1 (PGE1), milrinona şi oxidul nitric inhalat. După cum se arată în Figura 18-2, pacienţii cu reversibili

Figura 18-1 Curbele de supravieţuire pentru pacienţii cu Vo2 mai mare de 14 ml/kg/min (grupul 2) şi Vo2 redus (grupele 1 şi 3). (De la Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, et al: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation 1991;82:778-86).

Risc ridicat Risc scăzut Figura 18-2 Mortalitatea la trei luni după transplant: diferenţierea grupelor cu risc scăzut şi cu risc ridicat în funcţie de hipertensiunea pulmonară preoperatorie. Grupa A = pacienţi a căror rezistenţă vasculară pulmonară nu a putut fi scăzută la <2,5 unităţi Wood (n = 32). Grupa B = pacienţi a căror rezistenţă vasculară pulmonară ar putea fi redusă la < 2,5 unităţi de lemn în detrimentul hipotensiunii sistemice severe (n = 40). Grupa C = pacienţi a căror rezistenţă vasculară pulmonară ar putea fi scăzută la <2,5 unităţi Wood fără hipotensiune arterială sistemică severă (n = 78). Grupa D = pacienţi a căror rezistenţă vasculară pulmonară a fost <2,5 unităţi de lemn la momentul iniţial. Bare roşii deschise, decese din cauza insuficienţei cardiace drepte şi a hipertensiunii pulmonare. Bare roşii închise, decese din alte cauze. (Redesenat din Costard-Jackle A, Fowler MB: Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: Testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprussiat is useful in definiting a high-risc group. J Am Coll Cardiol 1992;19:48-54, with

permission). transplant. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară ireversibilă au o supravieţuire semnificativ mai proastă după transplant, în mare parte din cauza eşecului ventriculului drept al donatorului.10 Pentru aceşti pacienţi, pot fi luate în considerare strategii alternative precum transplantul combinat de plămâni sau transplantul de inimă heterotopic (cu reţinerea inimii native pentru a profita de ventriculul drept „antrenat").11.

Alte probleme de candidatură pentru transplantul cardiac

Vârstă

Majoritatea programelor de transplant cardiac pentru adulţi stabilesc o vârstă limită superioară de 65 de ani pentru candidatura la transplant. Datele din Registrul Societăţii Internaţionale de Transplant de Inimă şi Plămân (ISHLT) au sugerat că supravieţuirea după transplantul cardiac scade odată cu creşterea vârstei primitorului după vârsta de 50 de ani; acest efect este cel mai izbitor peste vârsta de 70 de ani.1,2 Printre posibilele explicaţii pentru această asociere se numără riscul aparent crescut de malignitate post-transplant la pacienţii mai în vârstă faţă de cei mai tineri. În ciuda acestui fapt, au apărut mai multe rapoarte de rezultate acceptabile la o populaţie de pacienţi mai în vârstă.12,13.

Comorbidităţi

Multe programe de transplant cardiac menţionează disfuncţia semnificativă ireversibilă a organelor noncardiace drept criteriu de excludere. Exemplele includ boala renală intrinsecă cu un clearance al creatininei de 40 ml/min sau mai puţin, boala pulmonară intrinsecă cu valori spirometrice mai mici de 50% din cele prognozate şi ciroza hepatică dovedită prin biopsie. Există, totuşi, o serie de rapoarte de transplanturi multiorgane de succes, cel mai frecvent combinate inimă-rinichi, inimă pulmonară şi inimă-ficat.

Tabelul 18-2 Sistemul de alocare a organelor al Reţelei Unite de Partajare a Organelor

Definiţia stării

1Un pacient internat la centrul de listare cu:

Ventilatie mecanica

Pompă cu balon intra-aortic

Oxigenator cu membrană extracorporeală

Dispozitiv de asistenţă ventriculară mecanică în interior

o perioadă de 30 de zile sau complicată de infecţie, tromboembolism sau defecţiune a dispozitivului

Perfuzie inotropă cu doză mare unică sau multiplă cu doză mică cu monitorizare cateter artera pulmonară

1B Pacient cu inotrop unic cu doză mică sau cu dispozitiv de asistenţă ventriculară mecanică necomplicată după o perioadă de 30 de zile

2 Pacientul care nu îndeplineşte criteriile 1A sau 1B

7 Pacient listat, dar temporar nepotrivit pentru

transplantul cardiac, deşi există rapoarte de rezultate acceptabile la aceste populaţii.16 Alte contraindicaţii relative ale transplantului includ afecţiuni care probabil se agravează cu terapia cu corticosteroizi, cum ar fi obezitatea şi osteoporoza.

Sensibilizarea imunologică

Deşi rareori o excludere pentru transplantul cardiac în sine, sensibilizarea imunologică (prezenţa anticorpilor specifici donatorului antigenului leucocitar antiuman [HLA]) a potenţialilor primitori de transplant poate reprezenta o provocare semnificativă. Toţi beneficiarii potenţiali sunt supuşi evaluării imunologice, de obicei printr-un test de citotoxicitate dependent de complement (anticorpi reactivi la panoul sau PRA). Deoarece această tehnică este relativ insensibilă, metode mai noi, cum ar fi citometria în flux pentru screeningul anticorpilor, pot fi de preferat.17 Candidaţii foarte sensibilizaţi au de obicei un istoric de sarcini multiple sau transfuzii anterioare şi necesită o selecţie atentă a donatorului şi un management imunologic perioperator, aşa cum este descris ulterior.

Listare pentru transplant cardiac

United Network of Organ Sharing (UNOS) a fost creată în 1986 de Congresul Statelor Unite. UNOS supraveghează alocarea de organe la nivel naţional beneficiarilor care au fost înregistraţi de programele de transplant pe listele regionale de aşteptare. Organizaţiile locale de procurare a organelor (OPO) sunt agenţii nonprofit responsabile de evaluarea adecvării organelor potenţiale donatoare şi de coordonarea recuperării, conservării şi transportului organelor la centrul de transplant. Organele sunt alocate în funcţie de tipul de sânge ABO, potrivirea dimensiunilor, durata pe lista de aşteptare şi severitatea bolii. În 1999, UNOS a actualizat criteriile prin care severitatea bolii afectează prioritatea pacientului pe lista de aşteptare. Tabelul 18-2 rezumă criteriile actuale de stare UNOS.

Ratele de succes îmbunătăţite cu transplantul cardiac a condus inevitabil la eforturi de extindere a procedurii la populaţiile de pacienţi excluse anterior. O strategie controversată care a fost folosită de unele centre este crearea unei liste secundare sau alternative pentru candidaţii consideraţi a fi cu risc mai mare.18,19 Organele acceptate pentru pacienţii de pe această listă sunt cele considerate a fi marginale (de exemplu, de la donatori mai în vârstă sau de la donatori cu boală coronariană cu un singur vas) şi, prin urmare, nu sunt acceptabile pentru majoritatea candidaţilor care îndeplinesc criteriile standard de listare. Unii au susţinut, totuşi, că utilizarea organelor donatoare suboptime pentru candidaţii cu risc mai mare va duce la rezultate mai proaste.

Managementul pacientului pre-transplant

Pacienţii consideraţi a fi candidaţi acceptabili pentru transplant cardiac necesită un management atent în timp ce aşteaptă procedura. Pentru toţi pacienţii sunt recomandate terapii farmacologice standard (vezi capitolul 14) şi dispozitive pentru IC, precum şi modificări adecvate ale stilului de viaţă (vezi capitolul 13). Pacienţii cu semne şi simptome insolubile legate de debit cardiac scăzut şi hipoperfuzie de organ terminal (disfuncţie renală sau hepatică sau stare nutriţională slabă) pot necesita terapie inotropă continuă sau suport cardiac mecanic, ambele afectând statutul de prioritate al pacientului în sistemul UNOS. Pacienţii trataţi cu terapie inotropă intravenoasă continuă sau suport cardiac mecanic necesită supraveghere atentă şi terapie agresivă a infecţiei. În mod similar, pacienţii cu dovezi de hipertensiune pulmonară necesită o urmărire atentă a presiunilor lor pulmonare. Descărcarea cronică a ventriculului stâng cu suport circulator mecanic poate preveni agravarea sau chiar inversa hipertensiunea pulmonară anterior refractară şi poate permite transplantul cu succes.20

Pacienţii care s-au dovedit a fi foarte sensibilizaţi imunologic pot beneficia de terapie imunomodulatoare înainte de a fi supuşi unui transplant cardiac. În literatură au fost descrise numeroase protocoale, inclusiv cele care utilizează imunoglobulina şi plasmafereza.21,22 Aceste protocoale urmăresc să reducă sarcina pacientului de anticorpi preformaţi faţă de antigenele întâlnite frecvent, atât pentru a creşte posibilitatea (şi a scurta timpul de aşteptare) de a găsi un donator cu o potrivire încrucişată prospectivă negativă, cât şi pentru a scădea şansa de respingere a inimii transplantate.

Tehnica chirurgicală a transplantului cardiac

Tehnica chirurgicală pentru transplantul cardiac a rămas destul de constantă în ultimele 2 decenii. O modificare semnificativă a fost adoptarea unei tehnici anastomotice bicavale în locul anastomozei biatriale standard. Cu ambele tehnici, atriul stâng al donatorului este anastomozat la o manşetă reţinută a atriului stâng al primitorului, cu venele pulmonare rămase intacte. În tehnica bicavală, vena cavă donatoare şi primitoare sunt anastomozate după excizia completă a atriului drept al primitorului. Studiile indică faptul că tehnica bicavală are ca rezultat îmbunătăţirea funcţiei atriale şi scăderea incidenţei aritmiilor atriale.23,24 O altă modificare, denumită transplant cardiac ortotopic total, combină o anastomoză bicavală cu anastomozele venei pulmonare. Această tehnică nu s-a dovedit încă să ofere beneficii semnificative faţă de tehnicile biatriale sau bicavale.25

S-au făcut progrese, de asemenea, în domeniul conservării organelor după recoltare.26 Acest lucru ar fi putut contribui la observarea că rezultatele cu timpi de ischemie mai lungi ai donatorului nu sunt semnificativ mai rele în comparaţie cu cele cu timpi de ischemie mai scurti.27 În plus, managementul imediat postoperator s-a îmbunătăţit prin utilizarea judicioasă a agenţilor inotropi, a suportului pulmonar acut şi chiar alodilatatoarelor temporare ale grefei cardiace, transpiratorii mecanice şi temporare. disfuncţie legată de ischemie, presiuni pulmonare crescute sau ambele.28-30

Managementul pacientului după transplantul cardiac

Managementul pacientului după transplantul cardiac presupune trei strategii principale (1) optimizarea terapiei imunosupresoare; (2) prevenirea respingerii alografei şi a complicaţiilor rezultate în urma transplantului sau a agenţilor imunosupresori; şi (3) tratamentul respingerii alografei şi complicaţiile asociate atunci când apar. Impactul relativ al acestor diverse condiţii asupra ratelor mortalităţii variază în timp după transplantul cardiac (Fig. 18-3).31

Respingerea acută celulară este o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate la pacienţii post-transplant cardiac. În ciuda investigaţiei intense a potenţialilor indicatori neinvazivi de respingere, biopsia endomiocardică transvenoasă rămâne

Figura 18-3 Frecvenţa diferitelor cauze de deces în timp la pacienţii după transplant cardiac. (Redesenat din Mathier MA, McNamara DM: Management of the patient after heart transplant. Curr Treat Options Cardiovasc Med 6:459-69, 2004, cu permisiunea.)

au fost publicate instrumentul de diagnostic de alegere şi criteriile ISHLT revizuite (Tabelul 18-3).32 De remarcat, totuşi, un studiu multicentric finalizat a sugerat că profilarea expresiei genelor din sângele periferic a leucocitelor circulante poate fi capabilă să identifice pacienţii pentru care este sigur să se amâne biopsia endomiocardică. după aceea. Această observaţie stă la baza strategiei de imunosupresie mai intensivă şi supraveghere a respingerii timpurii după transplant - cu o scădere treptată a ambelor în timp (Tabelul 18-4). În mod similar, incidenţa infecţiei este mai mare în lunile care urmează transplantului şi scade ulterior. În consecinţă, profilaxia împotriva infecţiilor oportuniste este de cea mai mare utilitate la începutul transplantului, când nivelul de imunosupresie este cel mai ridicat34,35.

În timp, după transplantul cardiac, alte afecţiuni capătă o importanţă mai mare în determinarea rezultatului pacientului. Hipertensiunea arterială, diabetul şi dislipidemia sunt destul de frecvente, apărând la 73%, 24% şi, respectiv, 50% dintre pacienţi în primul an după transplantul cardiac.1 Incidenţa mare a acestor afecţiuni reflectă faptul că sunt comorbidităţi frecvente la pacienţii care necesită transplant şi că terapia imunosupresoare poate provoca sau exacerba aceste afecţiuni. Se recomandă terapia agresivă a fiecăruia, deşi datele care indică faptul că acest lucru îmbunătăţeşte rezultatele la pacienţii după transplant cardiac sunt limitate.36 Printre sechelele importante care pot fi prevenite sau întârziate cu o astfel de terapie se numără vasculopatia alografă cardiacă (CAV) şi insuficienţa renală. Mortalitatea tardivă după transplantul cardiac este legată în principal de CAV, insuficienţă renală şi malignitate.2

Prevenirea şi tratamentul respingerii cardiace

Scopul principal de management al terapiei imunosupresoare este limitarea episoadelor de respingere acută. Pentru a realiza acest lucru în perioada perioperatorie, unele programe continuă

*Prezența sau absența respingerii acute mediate de anticorpi (AMR) poate fi înregistrată ca AMR 0 sau AMR 1, după cum este necesar. ^ Unde „R” indică nota revizuită pentru a evita confuzia cu schema din 1990.

ISHLT, Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân.

Analizele de sânge includ: chimie serice; hemoleucograma completă; testarea funcției hepatice; nivelurile serice ale inhibitorului de calcineurină și sirolimus; profil lipidic, hemoglobină glicozilată; acid uric; studii tiroidiene mai rar.

DSE, ecocardiogramă de stres cu dobutamina.

De la Mathier MA, McNamara DM: Managementul pacientului după transplantul cardiac. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2004;6:459-69, cu permisiunea.

utilizați imunosupresia de inducție cu terapie limfocitolitică sau daclizumab, un anticorp monoclonal umanizat împotriva receptorului de interleukină-2 (IL-2). Această strategie poate fi eficientă,37,38 dar poate avea un risc crescut de infecție și malignitate.39,40 Multe programe de transplant din SUA evită imunodepresia de inducție la majoritatea pacienților, bazându-se în schimb pe un regim standard de trei medicamente (inhibitor de calcineurină, corticosteroid și antimetabolit; vezi mai târziu) din momentul transplantului. Riscul de respingere este maxim în perioada inițială de expunere la alografă și, în consecință, nivelul de imunosupresie este menținut la cel mai înalt nivel în primele 6 luni posttransplant. Pentru supraviețuirea pe termen lung, limitarea complicațiilor imunodepresiei este de importanță primordială și duce la un obiectiv suplimentar critic de management: limitarea respingerii cu cel mai scăzut nivel posibil de imunosupresie.

Inhibitori ai calcineurinei

Ciclosporina, sau ciclosporina A (CsA), este un inhibitor al calcineurinei polipeptidic ciclic care scade transcripția și secreția IL-2 și a altor citokine și previne activarea celulelor T helper. Introducerea CsA în anii 1980 a condus la o reducere marcată a respingerii acute și

la o îmbunătăţire semnificativă a supravieţuirii după transplantul cardiac. Nivelurile minime ţintă iniţiale sunt de 200 până la 300 ng/mL în primele 6 luni după transplant şi 100 până la 250 ng/ml după aceea. Principalele efecte secundare ale CsA sunt hipertensiunea arterială, neuropatia periferică, nefrotoxicitatea, hirsutismul şi hiperplazia gingivală. CsA este metabolizată de sistemul citocromului P-450; numeroase medicamente care inhibă sau induc acest sistem sunt bine cunoscute că cresc (de exemplu, diltiazem, alopurinol, amiodarona) sau scad (de exemplu, nafcilină, fenobarbitol, fenitoină) nivelurile CsA. Nivelurile ţintă sunt de obicei ceva mai scăzute la primitorii mai în vârstă, având în vedere activarea imună mai modestă şi riscul mai mare de afecţiuni maligne, disfuncţie renală şi infecţie.

Tacrolimus (FK506) este un agent imunosupresor macrolide care acţionează cu un mecanism similar, dar poate fi mai puternic decât CsA. Deşi o evaluare randomizată a regimurilor bazate pe CsA versus tacrolimus nu a demonstrat o diferenţă de supravieţuire, tacrolimus pare să aibă un profil de efecte secundare potenţial mai bun, cu mai puţină hipertensiune arterială şi dislipidemie, dar cu mai multă intoleranţă la glucoză. terapie de rutină pe bază de tacrolimus. Nivelurile ţintă iniţiale sunt de 15 până la 20 ng/mL în primele 6 luni şi 10 până la 12 ng/ml după aceea.

Corticosteroizi

Corticosteroizii rămân o parte centrală a terapiei imunosupresoare în primele 12 până la 24 de luni post-transplant şi sunt agentul cel mai frecvent utilizat pentru terapia rejetului acut. Printre numeroasele mecanisme de acţiune ale corticosteroizilor se numără suprimarea sintezei IL-1 şi IL-2 şi funcţia macrofagelor. În majoritatea instituţiilor, se utilizează iniţial metilprednisolonul intravenos (500 mg IV intraoperator, apoi se reduce la 20 mg IV de două ori pe zi în primele 5 zile postoperatorii), apoi se transformă în prednison oral (20 până la 30 mg PO în fiecare zi), care este apoi redus treptat în următoarele 12 până la 24 luni. Fiecare reducere a dozei de prednison este în general urmată de o biopsie în 2 până la 3 săptămâni pentru a se asigura că reducerea nu a dus la respingere celulară. Când apare respingerea celulară acută, un „puls" oral sau intravenos de corticosteroizi (de exemplu, 1 g IV în fiecare zi timp de 3 zile) este utilizat în mod obişnuit ca terapie primară pentru episodul de respingere. Este esenţial ca utilizarea corticosteroizilor să fie redusă la minimum pentru a evita complicaţiile pe termen lung, inclusiv intoleranţa la glucoză, osteopenia, miopatia scheletică, hipertensiunea arterială şi cataracta. În lumina acestui fapt, a existat un interes din ce în ce mai mare pentru regimurile imunosupresoare complet fără corticosteroizi; cu toate acestea, siguranţa şi eficacitatea acestei strategii rămân în curs de investigare.42

Antimetaboliţi

Înainte de introducerea CsA în anii 1980, terapia imunosupresoare standard consta în corticosteroizi şi azatioprină (2 până la 3 mg/kg PO în fiecare zi), un antimetabolit care inhibă biosinteza purinelor şi limitează proliferarea limfocitelor. Azatioprina este o parte importantă a terapiei standard cu trei medicamente în multe centre, deşi utilizarea sa a

scăzut odată cu apariţia micofenolatului de mofetil (MMF; administrat în general la 1000 până la 1500 mg PO de două ori pe zi). Deşi MMF inhibă, de asemenea, sinteza purinelor, selectivitatea sa pentru limfocite are ca rezultat o suprimare mai puţin frecventă a măduvei osoase, deşi este necesară monitorizarea regulată a numărului de globule albe. Într-un studiu randomizat care a comparat cei doi agenţi în combinaţie cu un inhibitor de calcineurină şi corticosteroizi, MMF a fost superior azatioprinei în scăderea atât a frecvenţei, cât şi a severităţii respingerii alografei cardiace.43 Acest lucru a determinat majoritatea centrelor să înlocuiască azatioprina cu MMF pentru terapia imunosupresoare standard. Efectele secundare gastrointestinale sunt frecvente cu MMF, necesitând adesea o scădere a dozei.

Sirolimus

Sirolimus sau rapamicina acţionează prin intermediul receptorului TOR (ţinta rapamicinei) pentru a inhiba activarea şi proliferarea limfocitelor ca răspuns la stimularea antigenică şi a citokinelor. Mecanismul său este diferit de alţi agenţi imunosupresivi. S-a demonstrat că încetineşte progresia CAV într-un studiu randomizat cu un singur centru atunci când este utilizat în combinaţie cu un inhibitor de calcineurină.44 În boala coronariană nativă (netransplant), stenturile cu eluţie de sirolimus s-au dovedit a avea rate mai scăzute de restenoză, probabil printr-un mecanism antiproliferativ similar (vezi capitolul 7). Sirolimus (2 până la 5 mg PO în fiecare zi, ajustat pentru a atinge niveluri minime de 5 până la 7 mg/ml) este uneori utilizat în locul inhibitorilor de calcineurină ca agent de economisire renală. O dislipidemie marcată poate fi observată în cazul terapiei cu sirolimus. Everolimus, un derivat al sirolimus cu efecte antiproliferative similare, poate preveni dezvoltarea CAV.45

Agenţi limfocitolitici

Respingerea acută severă a alografei cardiace refractară la corticosteroizi şi intensificarea imunodepresiei standard pot fi tratate cu agenţi citolitici. Exemplele includ globulină antitimocitară de iepure sau OKT3 (anticorp monoclonal anti-CD3). Terapia citolitică produce imunosupresie profundă prin epuizarea rapidă a limfocitelor T circulante. Pacienţii care urmează un astfel de tratament trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru leucopenie severă şi infecţii oportuniste şi, în general, necesită îngrijiri de susţinere pentru a trata simptomele sindromului de eliberare de citokine.

Prevenirea şi Tratamentul Complicaţiilor Post-transplant

Complicaţiile majore care apar după transplantul cardiac includ infecţia, hipertensiunea, diabetul, dislipidemia, osteoporoza, CAV, insuficienţa renală şi malignitatea. Eforturile preventive se concentrează pe infecţii (antipneumocistă profilactică şi terapie antivirală), osteoporoză (minimizarea utilizării corticosteroizilor şi suplimentarea cu calciu), CAV (managementul factorilor de risc cardiac standard şi minimizarea respingerii), insuficienţa renală (minimizarea sau alegerea alternativă a imunosupresiei) şi malignitatea (minimizarea imunodepresiei).

Infecţii oportuniste

Infecţiile oportuniste apar cu cea mai mare frecvenţă în primele câteva luni după transplantul cardiac. Infecţiile oportuniste vizate cu strategia profilactică în această perioadă sunt herpesvirusurile, în special citomegalovirusul (CMV), pneumonia cu Pneumocystis carinii şi candidoza orofaringiană.

Riscul de infecţie virală oportunistă este legat de intensitatea şi tipul imunosupresiei şi de starea virală atât a donatorului, cât şi a primitorului. Un primitor fără expunere anterioară la CMV care primeşte o inimă de la un donator CMV pozitiv are un risc de 50% până la 75% de a dezvolta boala CMV; un primitor cu expunere anterioară la CMV are o şansă de 10% până la 15%, indiferent de statutul de donator.46 Pacienţii cu risc crescut de boală CMV primesc, în general, profilaxie cu ganciclovir (de obicei

5 mg/kg IV de două ori pe zi timp de 14 zile, urmate de 5 mg/kg IV în fiecare zi timp de încă 14 zile sau 1000 mg PO de trei ori pe zi timp de 2 până la 3 luni). Cei cu risc mai mic pot primi profilaxie orală cu valaciclovir sau se pot baza pe o strategie de tratament preventiv fără profilaxie.47,48 Boala CMV este renumită pentru simptome şi constatări nespecifice: prezentarea clinică poate varia de la o boală uşoară asemănătoare gripei până la pneumonită sau enterită care pune viaţa în pericol. Prin urmare, este necesar un indice ridicat de suspiciune pentru CMV atunci când se evaluează plângeri constituţionale, respiratorii sau gastro-intestinale.

Pneumonia cu Pneumocystis carinii este rar întâlnită cu strategiile profilactice actuale. Riscul acestei boli este cel mai mare în perioada cu cea mai mare doză de corticosteroizi, ceea ce determină utilizarea profilactică a trimetoprimsulfametoxazolului (comprimat cu o singură concentraţie [80/400 mg] PO în fiecare zi) în primele 6 până la 12 luni, cu dozare mai puţin frecventă sau întrerupere ulterior. Acest agent pare a fi, de asemenea, eficient împotriva unei varietăţi de alţi agenţi patogeni, inclusiv toxoplasmoza, Listeria şi agenţii patogeni ai tractului urinar.47 Dapsona poate fi o alternativă acceptabilă la pacienţii cu alergie la sulfa sau care dezvoltă insuficienţă renală sau hiperkaliemie la trimetoprim-sulfametoxazol.

Lichidul de nistatina sau trochetele de micostatina sunt de obicei eficiente în prevenirea candidozei orofaringiene. Deşi acestea reprezintă cele mai frecvente ţinte pentru profilaxia cu antibiotice la pacienţii după transplant cardiac, pot apărea multe alte infecţii oportuniste şi neoportuniste.47 Este necesar un indice ridicat de suspiciune pentru infecţii oportuniste. O discuţie completă despre terapia infecţiilor stabilite depăşeşte sfera acestui capitol.49

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea apare frecvent la pacientii cu transplant cardiac; incidenţa urmăririi pe termen lung a fost raportată a fi de peste 70% la 1 an şi de până la 95% la 5 ani. Hipertensiunea arterială după transplantul cardiac poate avea mai multe etiologii, inclusiv hipertensiune arterială esenţială preexistentă, utilizarea cronică a inhibitorilor de calcineurină, boală cronică de rinichi şi modificări ale funcţiei sistemului renină-

angiotensină-aldosteron. tratamentul pacienţilor cu acizi graşi omega-3 păstrează funcţia endotelială şi previne creşterea presiunii arteriale.51

Majoritatea agenţilor antihipertensivi standard sunt siguri şi probabil să fie eficienţi la pacienţii după transplant cardiac. O comparaţie randomizată a diltiazem şi lisinopril la pacienţii cu transplant hipertensiv a constatat că ambii agenţi sunt siguri, dar niciunul nu oferă în mod constant controlul adecvat al presiunii atunci când este utilizat ca monoterapie.52 Diltiazem poate avea beneficiile auxiliare de creştere a nivelului CsA şi, într-un studiu, de încetinirea dezvoltării CAV. ca P-blocante sau clonidina. O înțelegere aprofundată a potenţialelor interacţiuni medicamentoase este obligatorie.

Diabet

Transplantul cardiac la pacienţii cu diabet zaharat în momentul intervenţiei chirurgicale pare să ofere un rezultat similar în comparaţie cu pacienţii fără diabet pretransplant.54 În primul an după transplantul cardiac, totuşi, diabetul preexistent devine frecvent mult mai dificil de tratat. În plus, mulţi pacienţi vor dezvolta diabet pentru prima dată în această perioadă, în primul rând ca urmare a terapiei cu corticosteroizi. Diabetul necesită adesea terapie numai în perioada de administrare a corticosteroizilor. Fie agenţii orali, fie insulina pot fi eficienţi în tratamentul diabetului zaharat legat de transplant.55 Metforminul este în general evitată din cauza preocupărilor legate de disfuncţia renală. Au fost publicate linii directoare consensuale pentru managementul diabetului la primitorii de transplant.56

Dislipidemie

Dislipidemia se dezvoltă la 50% dintre pacienţi la 1 an şi peste 80% la 5 ani. Dislipidemia pare a fi mai severă la pacienţii trataţi cu CsA în comparaţie cu tacrolimus; mai puţini pacienţi trataţi cu tacrolimus necesită terapie hipolipemiantă.41,57 Un studiu mic, randomizat, la pacienţii cu dislipidemie posttransplant, care compară simvastatină, gemfibrozil şi colestiramină, a demonstrat efecte superioare de scădere a colesterolului total şi LDL pentru simvastatină. Gemfibrozil a îmbunătăţit nivelurile trigliceridelor.58 Un studiu randomizat mai amplu, pe termen lung, al simvastatinului, a început mai devreme după transplantul de inimă, comparativ cu terapia alimentară singur, a evidenţiat o reducere semnificativă a mortalităţii, ratelor CAV şi respingerii sever fără efecte adverse semnificative în grupul cu simvastatină.59 Acest studiu şi alte studii sugerează că statinele pot avea un efect benefic independent. O comparaţie nerandomizată directă a simvastatinei şi pravastatinei a sugerat o mai mare siguranţă şi eficacitate a pravastatinei.60 Atorvastatina pare să fie sigură şi eficientă în tratamentul dislipidemiei la pacientul transplantat.61 În consecinţă, pravastatina şi atorvastatina sunt agenţii preferaţi în general. Se pare că există un risc crescut de miozită şi rabdomioliză în cazul utilizării de statine la pacienţii după transplant cardiac, ceea ce necesită o supraveghere clinică sporită pentru astfel de complicaţii atunci când se utilizează doze mai mari sau combinaţii de agenţi.

Vasculopatia alografă cardiacă

Vasculopatia alografei cardiace (CAV) este acum cea mai frecventă cauză de disfuncţie tardivă a alografei şi deces la pacienţii după transplant cardiac.1 Factorii de risc pentru dezvoltarea CAV includ frecvenţa şi severitatea respingerii celulare,62 fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, boala coronariană antecedentă fie la primitor, fie la donator, şi la pacientul sau la donator6, precum şi rolul pacientului sau al potenţialului donator6. inflamaţia şi agenţii infecţioşi în dezvoltarea CAV.64 CAV este asociată atât cu o stare funcţională mai proastă65, cât şi cu o supravieţuire mai proastă,66,67 cu manifestări tardive incluzând IC refractară şi moarte subită cardiacă. Majoritatea pacienţilor care au suferit transplant cardiac nu au un mecanism anginos adecvat, ceea ce necesită o strategie regulată de screening. Ecografia intravasculară este cel mai sensibil test de diagnostic pentru depistarea bolii coronariene de grefă. Angiografia coronariană standard, imagistica de perfuzie cu radionuclizi şi ecocardiografia de stres cu dobutamina sunt frecvent utilizate (vezi Tabelul 18-4). CAV poate fi un proces difuz, concentric şi adesea distal, care nu este susceptibil de revascularizare percutanată sau chirurgicală. Cu toate acestea, uneori, se poate manifesta ca stenoze discrete, proximale, tratabile prin tehnici standard de revascularizare.

Terapia medicală a CAV include, în general, utilizarea diltiazemului şi a unei statine. Vitaminele antioxidante pot, de asemenea, întârzia progresia precoce a CAV.68 Mecanismele prin care statinele împiedică dezvoltarea şi încetinesc progresia CAV nu sunt pe deplin înţelese. Pe lângă efectele benefice asupra nivelului lipidelor serice, statinele păstrează funcţia endotelială coronariană şi modulează elaborarea de citokine proinflamatorii în inima transplantată.69 Atunci când sunt combinate cu CsA, corticosteroizi şi statine, everolimus a scăzut incidenţa CAV în primul an după transplant cardiac în comparaţie cu pacienţii care substituie azathioprina cu CAV stabilită45. sirolimus pentru azatioprină sau MMF (în combinaţie cu corticosteroizi şi un inhibitor de calcineurină) a dus la o scădere semnificativă a progresiei bolii.44 Angioplastia coronariană,66,67 stentarea70 şi brahiterapia intracoronariană71 au fost toate utilizate cu rezultate acceptabile în tratamentul CAV. În plus, grefarea bypass-ului coronarian standard, off-pump72 şi minim invazivă73 au fost efectuate cu succes la pacienţi foarte selecţionaţi care au suferit transplant cardiac. Retransplantul pentru CAV pare să aibă un succes mai mare decât atunci când este folosit pentru insuficienţa acută a grefei sau pentru respingerea acută celulară.74 Deşi rata mortalităţii precoce după retransplant pentru CAV este comparabilă cu cea a transplantului iniţial, supravieţuirea pe termen lung este de 75

mai rău.75

Insuficienţă Renală

Riscul de insuficienţă renală este legat de vârsta pacientului, funcţia renală iniţială şi dezvoltarea hipertensiunii arteriale.76,77 Estimările incidenţei bolii renale în stadiu terminal posttransplant cardiac variază de la 5% la 8%,78-80, iar supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă renală este semnificativ mai slabă decât la pacienţii cu funcţie renală conservată. Cu toate acestea, relaţia dintre dozarea acestor agenţi şi dezvoltarea insuficienţei renale este încă incertă.80,81 Conversia pacienţilor cu insuficienţă renală

dintr-un regim imunosupresor bazat pe inhibitori de calcineurină la unul bazat pe MMF şi sirolimus pare a fi sigură şi eficientă şi este asociată cu o îmbunătăţire a funcţiei renale, hemodiale şi renale. toate transplanturile au fost raportate a fi terapii acceptabile pentru boala renală în stadiu terminal la pacienţii cu transplant cardiac.84

Malignitate

Ultima cauză majoră a mortalităţii la pacienţii după transplant cardiac este malignitatea. Deşi trebuie menţinută o vigilenţă atentă pentru toate afecţiunile maligne85, limfoamele (boala limfoproliferativă post-transplant asociată cu virusul Epstein-Barr [PTLD]) şi, în special, cancerele de piele86,87 apar cu o frecvenţă crescută. Un studiu amplu al pacienţilor după transplant de inimă a constatat o incidenţă globală a PTLD de 6% şi o incidenţă în rândul supravieţuitorilor pe termen lung de 15%.88 În general, riscul de malignitate pare să se coreleze cu intensitatea şi durata imunosupresiei. Pacienţii expuşi la terapie de inducţie sau cărora li se administrează OKT3 pentru tratamentul respingerii severe prezintă un risc deosebit de ridicat. Deşi primitorii mai tineri ai transplanturilor cardiace pot prezenta un risc mai mare de PTLD88, pacienţii mai în vârstă la momentul transplantului par să aibă un risc semnificativ crescut de cancer non-PTLD.89 PTLD răspunde adesea la o scădere a intensităţii imunosupresiei, cu sau fără terapie antineoplazică concomitentă. Progresia bolii poate fi adesea monitorizată cu scanare PET sau CT în serie. Un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab) a fost raportat a fi benefic în cazuri selectate.90 Cancerele de piele care se dezvoltă la primitorii de transplant, în special carcinoamele scuamoase sau bazocelulare, răspund în general bine la excizia locală; recidiva este totuşi frecventă.

Direcţii viitoare

Ultimele câteva decenii s-au înregistrat îmbunătăţiri semnificative în managementul pacienţilor înainte şi după transplantul cardiac. O provocare pentru viitor va fi extinderea speranţei de viaţă a pacienţilor după transplant. Acest lucru va depinde de capacitatea noastră de a preveni şi trata complicaţiile pe termen lung ale transplantului, inclusiv multe dintre consecinţele adverse ale imunodepresiei. În acest scop, o investigaţie extinsă este în curs de desfăşurare a posibilelor strategii pentru inducerea toleranţei imune selective la alografă. Dacă au succes, astfel de strategii ar produce probabil un rezultat optim posttransplant. Investigaţiile în curs de desfăşurare în domeniul xenotransplantului pot oferi posibilitatea unei aprovizionări nelimitate de organe donatoare şi pot permite extinderea transplantului la un număr tot mai mare de pacienţi.

DISPOZITIVE DE SUPORT CIRCULATOR

Dezvoltarea dispozitivelor de asistenţă circulatorie a început în 1964 sub conducerea Programului de inimă artificială de la Institutul Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge. Iniţial, aceste dispozitive au fost folosite exclusiv pentru şocul post-cardiotomie. În 1978, un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă (LVAD) a fost folosit pentru prima dată ca o punte către transplantul cardiac şi în 2002, Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a aprobat utilizarea unui LVAD pentru suportul circulator mecanic

cronic, de destinaţie în IC avansată. Dispozitivele mai noi sunt mai mici, mai eficiente, durabile şi mai uşor de implantat chirurgical şi, în unele cazuri, percutan. Odată cu această evoluţie a tehnologiei, promisiunea suportului circulator ca opţiune viabilă pentru mulţi, dacă nu toţi, pacienţii cu IC în stadiu terminal pare strălucitor.

Selectarea Candidaţilor

Eşecul terapiei medicale optime este indicaţia principală pentru suportul dispozitivului de asistenţă circulatorie. În IC acută, asistenţa circulatorie este necesară la pacienţii cu şoc postcardiotomie care nu pot fi înţărcaţi cu succes de bypass cardiopulmonar. Poate fi necesar şi în contextul şocului cardiogen persistent care complică un infarct miocardic acut sau o miocardită fulminantă. La pacienţii cu IC cronică, asistenţa circulatorie este necesară pentru pacienţii care nu reuşesc tratamentul medical. Aceştia sunt în general pacienţi în stadiul D cu stadiu terminal

Tabelul 18-5 Ghiduri pentru selecţia candidaţilor pentru asistenţă pentru asistenţă cardiacă circulatorie

Criterii hemodinamice (pentru terapia medicală optimă, inclusiv contrapulsarea cu balon) Index cardiac <2 L/min/m2

Tensiunea arterială sistolică <80 mm Hg

Presiunea panei capilare pulmonare >20 mm Hg

Criterii clinice (cu privire la terapia medicală optimă timp de cel puţin 60 de zile)

Limitare funcţională marcată (clasa IV NYHA)

Fracţia de ejecţie VS <25%

Dependenţa de inotropi

VO2 maxim < 12 ml/min/kg

Incapacitatea de a tolera IECA şi blocantele Ş din cauza hipotensiunii arteriale sau insuficienţei renale

Disfuncţie ventriculară dreaptă severă (numai pentru suport LVAD)

Evaluarea comorbidităţilor

Diabet

Boala vasculară periferică

Boala cerebrală

Boală sistemică care limitează viaţa

Factori de risc pentru un rezultat suboptimal

Ventilatie mecanica

Soc postcardiotomie

Reoperare

Presiune atrială dreaptă >16 mm Hg (doar pentru suportul LVAD)

Timp de protrombină > 16 sec

Numărul de globule albe >15.000/mm3

Debitul de urină <30 ml/h

Temperatura >101,5° F

Consideraţii tehnice

Suprafata corporala <1,5 m2

Patologie valvulară semnificativă

Şunt dreapta-stânga Valve protetice Tromb ventricular stâng

Aritmii atriale şi ventriculare

Consideraţii psihosociale

Dependenţa actuală de alcool sau droguri

Boală psihică semnificativă

Inadecvat sau absenţa suportului social

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; LVAD, dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; Vo2, consum de oxigen.

IC care poate fi pe lista de aşteptare pentru transplant cardiac sau care sunt candidaţi pentru terapia de destinaţie. Nu există criterii universale pentru selecţia candidaţilor, care este un proces complex care necesită raţionament clinic şi multe consideraţii.93 Conform ghidurilor ACC/AHA HF, suportul circulator mecanic permanent este o recomandare de clasa IIA pentru pacienţii în stadiul D.94 Criteriile general acceptate care sunt utile în selecţia candidaţilor sunt prezentate în Tabelul 18-5.

Consideraţii hemodinamice şi clinice

Criteriile care definesc compromisul hemodinamic şi clinic persistent asupra terapiei medicale optime includ dependenţa de inotrope sau contrapulsarea pompei cu balon intra-

aortic, factori care prevăd rezultate suboptime pe termen scurt şi lung după implantarea dispozitivului şi consideraţii tehnice şi psihosociale. Beneficiul contrapulsării cu balon intra-aortic este de scurtă durată şi nesemnificativ clinic la pacienţii cu IC nonischemică. Riscul de infecţie şi compromis vascular exclude, de asemenea, utilizarea contrapulsării cu balon pentru mai mult de 7 până la 10 zile.95 Având în vedere timpii lungi de aşteptare, contrapulsarea cu balon nu este, în general, fezabilă ca strategie de punte şi, de fapt, în unele centre dispozitivele de suport circulator sunt implantate fără încercarea suportului pompei cu balon. Aceste criterii ar trebui să fie prezente după cel puţin 60 de zile de terapie medicală optimă, aşa cum este definită de ghidurile ACC/AHA.

Funcţia ventriculului drept trebuie evaluată în mod deosebit cu atenţie deoarece este cel mai important factor determinant al rezultatului perioperator după implantarea LVAD. Pacienţii care dezvoltă insuficienţă ventriculară dreaptă au o rată mai mare a mortalităţii timpurii, o durată mai mare a şederii la terapie intensivă, riscuri mai mari de reoperaţie pentru sângerare şi insuficienţă renală şi supravieţuire mai scăzută până la transplant.96 Din păcate, nu există un consens cu privire la modul optim de evaluare a funcţiei ventriculului drept în IC severă. Deoarece evaluarea ecocardiografică de rutină a ventriculului drept este subiectivă şi predispusă la eroare, poate fi necesară o analiză mai sofisticată a rezervei contractile folosind relaţiile de presiune a ventriculului drept pentru a cuantifica cu precizie funcţia ventriculului drept.97 În practică, însă, funcţia ventriculului drept este frecvent evaluată prin cântărirea colectivă a datelor clinice, hemodinamice şi ecocardiografice. Dacă este prezentă insuficienţă ventriculară dreaptă severă, atunci trebuie luată în considerare sprijinul biventricular sau înlocuirea totală a inimii. Caracteristicile pacientului care prezic dezvoltarea insuficienţei ventriculare drepte severe după inserarea LVAD includ sexul feminin, etiologia nonischemică, presiunea venoasă centrală intraoperatorie crescută şi presiunea scăzută în artera pulmonară şi indicele de lucru al AVC în ventricul drept.98

Hipertensiunea pulmonară secundară este frecvent prezentă la pacienţii cu IC severă.99 Deşi hipertensiunea pulmonară semnificativă în sine nu este o contraindicaţie pentru implantarea dispozitivului, prezenţa acestuia trebuie luată în considerare. Este important să ne amintim că absenţa sau prezenţa doar a hipertensiunii pulmonare uşoare nu înseamnă întotdeauna un risc mai mic pentru IC dreaptă, deoarece presiunile pulmonare pot fi mai scăzute din cauza disfuncţiei ventriculare drepte semnificative şi incapacităţii ventriculului drept de a genera un debit adecvat. Pe de o parte, hipertensiunea pulmonară uşoară în cazul unui debit cardiac scăzut se poate agrava de fapt după implantarea dispozitivului când debitul cardiac este restabilit la normal. Pe de altă parte, pacienţii cu hipertensiune pulmonară semnificativă, care au păstrat funcţia ventriculară dreptă, pot, de fapt, să-şi scadă presiunile pulmonare şi rezistenţa în mod apreciabil după susţinerea dispozitivului. Această strategie a fost utilizată cu succes pentru a ajuta la inversarea hipertensiunii pulmonare semnificative la candidaţii la transplant.100

Evaluarea comorbidităţilor

Dacă sunt prezente, comorbidităţile necesită o evaluare la fel de atentă ca atunci când se analizează candidaţii pentru transplant cardiac. Aceste comorbidităţi includ diabetul, bolile arteriale şi cerebrovasculare periferice şi bolile sistemice. După suportul dispozitivului, rezultatele clinice la diabetici selectaţi sunt similare cu cele la pacienţii nediabetici. Boala arterială periferică semnificativă şi anevrismul de aortă abdominală sunt contraindicaţii relative. Din cauza riscului de tromboembolism după implantarea dispozitivului, pacienţii trebuie să fie supuşi unui screening pentru boli cerebrovasculare. Starea psihică ar trebui evaluată la toţi potenţialii candidaţi, deoarece afectarea neurologică este frecvent întâlnită la pacienţii aflaţi în şoc cardiogen. Este important să se determine dacă disfuncţia neurologică este reversibilă după restabilirea fluxului sanguin cerebral cu ajutorul dispozitivului. Disfuncţia neurologică persistentă după sprijinul dispozitivului împiedică reabilitarea fizică adecvată, care duce la rezultate slabe pe termen lung. Candidaţii eligibili nu trebuie să aibă o boală sistemică, cum ar fi o malignitate activă, care va limita speranţa de viaţă la 2 ani sau mai puţin.

Prezicerea rezultatelor

Cele mai bune rezultate sunt obţinute la pacienţii care sunt supuşi implantării unui dispozitiv de asistenţă circulatorie în condiţii elective. Implantarea dispozitivului de urgenţă este asociată cu un risc mai mare de deces. Factorii de risc asociaţi cu un rezultat slab includ insuficienţa ventriculară dreaptă semnificativă, ventilaţia mecanică, reoperaţia, parametrii de laborator care indică disfuncţia endorganului şi infecţia activă. Sternotomia anterioară poate fi asociată cu sângerare postoperatorie crescută. Reoperarea pentru înlocuirea unui dispozitiv temporar, cum ar fi un oxigenator cu membrană extracorporeală cu un dispozitiv de asistenţă circulatorie pe termen lung este, de asemenea, un factor de risc.

Gradul şi numărul de organe afectate de IC trebuie evaluate. Studiile imagistice sunt frecvent necesare dacă parametrii de laborator sunt anormali. Mulţi pacienţi au insuficienţă renală uşoară până la moderată care necesită ultrafiltrare temporară sau dializă după implantarea dispozitivului. Disfuncţia hepatică se rezolvă frecvent după suportul dispozitivului, dar este esenţial ca profilul de coagulare să fie normalizat înainte de operaţie. Disfuncţia hepatică poate fi un factor de risc pentru vasoplegie sau vasodilataţie excesivă pe suport circulator. Implantarea dispozitivului trebuie amânată dacă este prezentă infecţia activă.103

Într-o analiză retrospectivă a 134 de implanturi de dispozitive într-o singură instituţie, clearance-ul preoperator al creatininei mai mic de 70 ml/minut, necesarul de mai mult de 1 inotrop, necesitatea balonului intra-aortic mai mult de 3 zile, etiologia ischemică pentru IC, diabetul, sternotomia anterioară şi absenţa unui predictor intern de mortalitate nefibrilator au fost independenţi după cardioverter de defibrilaţie. plasare. Prezenţa a trei sau mai mulţi dintre aceşti factori de risc a fost asociată cu un timp de supravieţuire semnificativ mai scurt pe suportul VAD.104 Alţi investigatori au propus un sistem de scor pentru evaluarea riscului, de asemenea, bazat pe numărul de factori de risc prezenţi la momentul implantării

dispozitivului. Deşi util din punct de vedere clinic, un astfel de sistem de punctare nu a fost validat prospectiv.105

Consideraţii tehnice

O suprafaţă mică a corpului poate împiedica utilizarea dispozitivelor intracorporale aprobate în prezent. Pentru aceşti pacienţi este nevoie de sprijin extracorporeal. Cu toate acestea, multe dintre dispozitivele mai noi sunt mai mici şi concepute pentru utilizare la copii şi la pacienţii adulţi mici. Prezenţa bolii valvulare trebuie luată în considerare.106 Stenoza mitrală, dacă este gravă, va necesita o corecţie chirurgicală în momentul implantării dispozitivului pentru a permite umplerea adecvată a dispozitivului. Insuficienţa mitrală este întâlnită mai frecvent în IC avansată şi de obicei nu este o problemă hemodinamică în timpul suportului dispozitivului. De obicei, se îmbunătăţeşte acut după implantarea dispozitivului datorită decompresiei ventriculului stâng supraîncărcat cu volum; această îmbunătăţire este susţinută în timpul suportului cronic al dispozitivului. Cu toate acestea, dacă se anticipează recuperarea miocardului şi explantarea dispozitivului, trebuie luată în considerare repararea valvei mitrale.

Este posibil ca stenoza aortică să nu necesite o corecţie chirurgicală decât dacă există o posibilitate de recuperare. Regurgitarea aortică va limita fluxul înainte de la dispozitiv şi trebuie corectată prin suturarea foilor aortice împreună. Dacă se ia în considerare înlocuirea valvei aortice, se recomandă utilizarea unei valve bioprotetice.

Regurgitarea tricuspidiană, dacă este severă, este frecvent asociată cu disfuncţie semnificativă a ventriculului drept. Grade mai mici de regurgitare tricuspidiană sunt adesea lăsate în pace, deoarece experienţa cu repararea valvei tricuspide în timpul implantării LVAD nu este foarte bună. Imediat după implantarea dispozitivului, regurgitarea tricuspidiană se agravează din cauza încărcării de volum a ventriculului drept şi a deplasării septului interventricular spre stânga. Dacă ventriculul drept poate susţine această perturbare hemodinamică, în timp nu se mai agravează regurgitarea tricuspidiană. Experienţa cu implantarea dispozitivului la pacienţii cu proteze mecanice este limitată.

O proteză de aortă, în special, poate deveni trombozată în timpul suportului dispozitivului legat de staza sângelui şi inactivitatea protezei care rămâne în poziţia închisă. Supravegherea supapei şi utilizarea unei grefe Dacron pentru a bloca scurgerea poate reduce riscul de tromboembolism. O proteză în poziţie mitrală este de obicei lăsată singură, cu atenţie acordată anticoagulării cronice pentru a reduce riscul de tromboembolism. Preoperator, este important să se caute şuntarea de la dreapta la stânga pe un foramen oval permeabil. Din cauza presiunii ridicate a atriului stâng, aceste şunturi nu sunt adesea evidente decât după implantarea dispozitivului şi descărcarea ventriculului şi atriului stâng. Ecocardiografia cu contrast trebuie efectuată în sala de operaţie după implantarea dispozitivului pentru a căuta un şunt care poate necesita reparaţie înainte de separarea de bypass cardiopulmonar.

Aritmii

Aritmiile atriale pot fi importante deoarece pot afecta umplerea adecvată a dispozitivului. Aritmiile ventriculare sunt în general bine tolerate în absenţa hipertensiunii pulmonare semnificative care ar împiedica o circulaţie pasivă de tip Fontan. La pacientii cu aritmii ventriculare recurente si hipertensiune pulmonara este necesar suportul biventricular. Dacă există un tromb mural apical ventricular stâng, acesta trebuie îndepărtat în momentul introducerii dispozitivului, în special la un pacient cu infarct miocardic acut şi şoc cardiogen.107

Factori psihosociali

Consideraţiile psihosociale sunt similare cu cele la candidaţii la transplant. Dependenţa actuală de alcool sau droguri, lipsa unui sprijin social adecvat şi bolile mintale semnificative care sunt greu de tratat sunt toţi factori de risc pentru un rezultat slab pe termen lung.

Prezentare generală a dispozitivelor

Este extrem de important să selectaţi tipul corect de dispozitiv de asistenţă circulatorie la un anumit pacient. O serie de considerente influenţează acest proces de luare a deciziilor, inclusiv implantarea de urgenţă sau electivă, dimensiunea corpului, durata anticipată a sprijinului (punte sau destinaţie), severitatea disfuncţiei ventriculare drepte şi eligibilitatea pacientului pentru includerea într-un studiu clinic. Meniul pentru selectarea dispozitivelor continuă să crească şi, până în prezent, nu există date posibile care să compare un dispozitiv cu altul.

Dispozitivele disponibile pot fi clasificate în dispozitive extracorporale, dispozitive intracorporale, pompe cu flux axial, LVAD centrifuge, dispozitive de înlocuire cardiacă totală şi LVAD percutanate (Tabelul 18-6; vezi şi Anexa 3).

Dispozitive extracorporale

Aceste dispozitive sunt în afara corpului şi includ pompele centrifuge, Abiomed BVS 5000 şi dispozitivul Thoratec (Pierce-Donachy).

Pompe centrifuge

Acestea sunt dispozitivele folosite pentru bypass-ul cardiopulmonar în timpul intervenţiilor chirurgicale cardiace. Au o sursă de energie electrică şi pot fi folosite pentru a susţine ventriculul drept, stânga sau ambii. Acestea folosesc conuri de rotor magnetice cu reglare a debitului prin metoda rotaţiei şi asigură un flux continuu. Acestea provoacă mai puţină hemoliză decât pompele cu cap cu role. Implantarea lor necesită canulare arterială, atrială sau ventriculară. Nu sunt aprobate de FDA pentru suport circulator. Dezavantajele acestor pompe includ riscul de coagulopatie, nevoia de anticoagulare intravenoasă, doar o durată scurtă de sprijin (48 până la 72 de ore), necesitatea ca pacienţii să rămână în secţia de terapie intensivă, dificultatea în închiderea toracelui şi necesitatea ca echipele de perfuzie la pat să conducă sistemul. Un oxigenator cu membrană cu fibre goale poate fi inclus în sistemul de oxigenare extracorporeală cu membrană (ECMO). La aceşti pacienţi, este

necesară monitorizarea continuă a hematocritului şi a concentraţiei de oxigen în circuitele pre şi post-oxigenator. Utilizarea ECMO pentru asistenţa cardiopulmonară la adulţi a fost dezamăgitoare. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă perioperatorie a alografei în urma transplantului cardiac, au fost raportate o rată de înţărcare de 84% şi o rată de supravieţuire de 52%.108-110.

Abiomed BVS 5000

Acest dispozitiv este aprobat de FDA pentru utilizare în şoc postcardiotomie. Este un dispozitiv pneumatic, pulsatil, care poate fi folosit pentru a susţine ventriculul stâng, drept sau ambii. Pompa are două camere, două supape din poliuretan şi poate realiza debite de până la 6 L/minut. Utilizează ventriculul stâng, atriul stâng sau atriul drept pentru canularea fluxului. Pentru suportul ventricular stâng, canalul de ieşire este în aorta ascendentă, în timp ce este în artera pulmonară pentru sprijinul ventricular drept. Acest dispozitiv este autoreglabil, se umple prin gravitaţie, permite închiderea toracelui şi nu necesită o echipă de perfuzie pe lângă pat. Dezavantajele acestui dispozitiv includ necesitatea anticoagulării cronice cu risc crescut de sângerare, utilizarea pe o durată scurtă până la intermediară (7 până la 10 zile) şi mobilitate limitată a pacientului din cauza dimensiunii consolei. Cu toate acestea, acesta este un dispozitiv care poate fi utilizat în spitalele comunitare pentru a stabiliza pacienţii înainte de transferul într-o instituţie specializată pentru a aştepta recuperarea miocardică sau a trece la un alt dispozitiv pe termen mai lung. Datele dintr-un registru mondial indică faptul că acest dispozitiv a fost utilizat pentru a sprijini peste 6000 de pacienţi (63% pentru şoc postcardiotomie) cu supravieţuirea pacientului până la explantare sau transplant apropiindu-se de 50%.111 Un dispozitiv de generaţie mai nouă (Abiomed AB 5000) care utilizează o consolă mai mică este acum disponibil şi acest lucru permite o mobilitate sporită şi reabilitare pentru pacienţii cu sprijin.

Thoratec VAD

Acest dispozitiv de asistenţă ventriculară este o pompă pulsatilă, pneumatică, rezistentă la tromboritate, cu placă de împingere, căptuşită cu poliuretan, care poate fi utilizată pentru sprijinul drept, stânga sau biventricular (Fig. 18-4). Driverul este conectat printr-un furtun pneumatic care furnizează presiune sau vid alternativ în interiorul carcasei pompei. Odată cu presiunea, sacul de sânge se prăbuşeşte, ducând la ejecţie, în timp ce aplicarea vidului creează un gradient de presiune care ajută la umplerea din ventriculul stâng. Consola cu dublă unitate are două module de antrenare independente şi identice pentru suportul ventricularului stâng şi drept. Este aprobat de FDA atât pentru şoc postcardiotomie, cât şi pentru utilizare ca punte către transplant. Plasarea sa se realizează printr-o sternotomie mediană pe bypass cardiopulmonar.112 Pentru sprijinul pe partea stângă, canula de intrare este de obicei plasată în apexul ventricular stâng şi tunelizată subcostal la pompa externă. Canula de evacuare este, de asemenea, tunelată subcostal şi anastomozată la aorta ascendentă. Atriul stâng poate fi folosit şi pentru canularea afluxului, dar acest lucru duce, în general, la debite suboptime. Pentru susţinerea pe partea dreaptă, atriul drept este utilizat pentru canularea de intrare şi artera pulmonară pentru anastomoza canulei de

ieşire. Fluxul unidirecţional este menţinut de valvele protetice cu disc basculant Bjork-Shiley din pompa de sânge. Pompa furnizează un volum maxim de cursă de 65 ml, poate atinge debite de până la 7 L/minut şi poate fi operată într-un mod sau volum fix asincron (din plin până la gol) sau sincron (cu undă R).113 Acest dispozitiv este durabil, versatil şi poate fi utilizat la adulţi mici şi la copii. Un driver compact şi portabil (TLC-II) este acum disponibil şi atunci când pacienţii sunt gata să deambuleze, aceştia pot fi trecuţi de la driverul consolei la TLC-II şi externaţi din spital.114 Conform registrului voluntar mondial Thoratec VAD, peste 2800 de pacienţi au primit aceste dispozitive în noiembrie 2004, cea mai lungă durată de implantare fiind de 566 zile. Cu acest dispozitiv este necesară anticoagularea cronică.

Dispozitive intracorporale

Aceste dispozitive pulsatile implantabile includ dispozitivul de asistenţă ventriculară implantabilă Thoratec (IVAD), sistemul de asistenţă ventriculară stângă Thoratec HeartMate (LVAS) şi LVAS Novacor. Toate aceste dispozitive sunt implantate printr-o sternotomie mediană în timpul bypass-ului cardiopulmonar. Aparatul este plasat într-un buzunar preperitoneal, subrectus. Sângele din inimă este canalizat în dispozitivul de asistenţă printr-o conductă de intrare tunelată care este ataşată la vârful ventriculului stâng. Dispozitivul, la rândul său, propulsează sângele într-un mod pulsatil printr-un conduct de evacuare care este tunelat şi ataşat de aorta ascendentă. Supapele situate în conductele de intrare şi ieşire asigură fluxul sanguin într-o singură direcţie. Amplasarea precisă a conductelor de intrare şi ieşire şi căile prin care acestea sunt tunelizate sunt esenţiale pentru a preveni obstrucţia fluxului sanguin şi leziunile erozive ale inimii sau aortei. Dezaerizarea inadecvată a LVAD poate provoca sechele neurologice. O linie de transmisie percutanată tunelată conectează dispozitivul la driverul său extern portabil. Îmbunătăţirile de design pentru a spori confortul şi mobilitatea pacientului au avut ca rezultat şoferi mai mici şi mai uşoare, cu pachete de alimentare extinse pentru până la 6 ore. Toate aceste dispozitive permit pacienţilor să realizeze o deambulare completă, să reia toate activităţile cu excepţia înotului şi să fie externaţi din spital.

Thoratec IVAD

IVAD poate fi folosit ca punte către transplant sau ca punte către recuperare la pacienţii cu şoc postcardiotomie.115 Este singurul dispozitiv implantabil aprobat de FDA care poate fi utilizat pentru sprijinul stâng, drept sau biventricular. Pompa este fabricată dintr-un aliaj de titan durabil şi are un profil exterior neted. Acesta găzduieşte o gamă largă de dimensiuni de pacienţi şi este conectat la driverul portabil TLC-II cu o transmisie percutanată tunelată. Utilizarea acestui dispozitiv necesită anticoagulare sistemică. În experienţa iniţială cu acest dispozitiv, 68% dintre pacienţi au fost transferaţi cu succes către transplant sau recuperare. Durata medie a suportului IVAD per pacient a fost de 82 de zile, cu cea mai lungă durată de 298 de zile, fără evenimente adverse neaşteptate sau defecţiuni ale dispozitivului.

Thoratec HeartMate LVAS

Există două versiuni aprobate ale acestui dispozitiv numai pentru sprijinul ventricularului stâng; Vented Electric (VE) LVAD, care este alimentat de baterii purtabile şi Implantable Pneumatic (IP) LVAD, care este alimentat de o consolă externă.116,117 Ambele sunt dispozitive aprobate de FDA pentru utilizare ca punte către transplant, iar VE LVAD este, de asemenea, aprobat pentru utilizare ca terapie de destinaţie (vezi fig. 4). În ambele versiuni,

Tehnologia plăcilor de împingere cu diafragmă din poliuretan este utilizată pentru a propulsa sângele într-un mod pulsatil. Interiorul dispozitivului este acoperit cu o suprafaţă texturată de contact cu sângele (compusă din microsfere de titan sinterizate) care promovează aderenţa elementelor sanguine conducând la dezvoltarea unei pseudointime care imită căptuşeala intimă a vaselor de sânge native.118 Supapele de intrare şi de evacuare sunt ambele xenografe porcine. Acest design unic reduce semnificativ riscul de tromboembolism şi evită necesitatea anticoagulării sistemice. Acest dispozitiv poate genera un volum de cursă de 85 ml, cu o putere maximă de 10 L/minut. Poate funcţiona fie într-un mod fix la o rată prestabilită, fie într-un mod automat în care dispozitivul răspunde la cerinţele de flux fiziologic în schimbare ale pacientului (Tabelul 18-7). Dacă nivelul de activitate creşte, necesitând mai mult flux sanguin, fluxul crescut prin inimă declanşează o creştere similară a fluxului LVAD. De asemenea, atunci când cererile de debit scad, debitul prin dispozitiv scade şi el. Dispozitivul permite un mecanism de siguranţă prin care, în caz de defecţiune a motorului pneumatic sau electric, poate fi acţionat printr-o pompă manuală. Din noiembrie 2004, registrul mondial voluntar HeartMate LVAS a raportat 1323 de implanturi LVAS pneumatice şi 2867 electrice. Durata medie a implantului pneumatic a fost de 97 de zile, iar a implantului electric de 152 de zile; durata maximă a suportului LVAD pneumatic a fost de 805 zile iar suportul LVAD electric de 1854 zile.119

Thoratec HeartMate XVE este o versiune îmbunătăţită a VE LVAD care este acum disponibilă comercial. Îmbunătăţirile încorporate în acest dispozitiv includ o flexibilitate crescută a sondei percutanate, software-ul de control îmbunătăţit pentru a reduce uzura supapelor şi lagărelor şi o supapă de intrare nou proiectată, care are o durabilitate mai mare.120 În ciuda modernizării designului, durabilitatea rămâne o problemă cu acest dispozitiv, în special atunci când este utilizat pentru terapia de destinaţie. Defectarea dispozitivului, care apare cu o rată de 15%, implică frecvent insuficienţa valvulară de intrare cu recurenţa IC care necesită înlocuirea electivă a pompei. Întreruperea energiei electrice a VE LVAD poate fi uneori gestionată cu ajutorul unei console pneumatice, dar poate necesita înlocuirea de urgenţă a VAD.

Novacor LVAS

Aceasta este o pompă de sânge implantabilă, electrică, dublă de împingere, căptuşită cu poliuretan (vezi Fig. 18-4). Are două conducte cu valve porcine. Acest dispozitiv este cunoscut pentru fiabilitatea şi durabilitatea sa şi a fost primul dispozitiv folosit pentru a duce un pacient la transplant. Acesta generează un volum de cursă de 70 mL şi poate produce debite de până la 10 L/minut. Este utilizat numai pentru sprijinul pe partea stângă şi este aprobat de FDA ca o punte către transplant.121,122 Este necesară anticoagularea sistemică, iar riscul tromboembolic cu acest dispozitiv este mare. Modificările de proiectare

(de exemplu, utilizarea conductelor de intrare ePTFE) au scăzut totuşi acest risc.123 Conform registrului mondial Novacor LVAS, peste 1100 de implanturi au fost efectuate cu suport cumulativ de peste 300 de ani pacienţi, doar 0,7% necesită înlocuire. În studiul multicentric Novacor bridge to transplantation din SUA, care a înrolat 191 de pacienţi (156 dispozitive, 35 de control), durata medie a suportului a fost de 80 de zile şi rata de supravieţuire până la transplant a fost de 78%.124

Arrow LionHeart LVD 2000

Acest dispozitiv este primul LVAD complet implantabil pentru terapia de destinaţie. Este o pompă pulsatilă, cu deplasare a volumului, care utilizează energia dintr-un pachet de baterii extern care este transmisă prin piele pentru a alimenta o baterie implantată. Deoarece nu există o linie de transmisie percutanată, ratele de infecţie pe acest dispozitiv sunt mult mai mici decât alte dispozitive, iar pacientul se poate bucura de perioade limitate de mişcări şi activităţi nelegate. Experienţa iniţială la şase pacienţi dintr-un singur centru din Europa a demonstrat o rată de supravieţuire de 50% la 18 luni, fără defecţiuni sau infecţii legate de dispozitiv.125 Un studiu de fezabilitate în SUA este în desfăşurare.

Pompe cu debit axial

Pompele cu debit axial sunt o nouă generaţie de dispozitive nepulsatile care sunt mici, silenţioase, uşor de implantat şi au o mecanică simplă, cu o singură piesă mobilă şi fără supape (Fig. 18-5). Dimensiunile lor mici şi simplitatea mecanică oferă avantaje şi beneficii considerabile faţă de pompele de prima generaţie descrise anterior. Nu este necesar un buzunar abdominal şi implantarea se poate face fără stop cardioplegic. O canula de intrare flexibilă este conectată la vârful ventriculului stâng, iar canula de ieşire este conectată la aorta ascendentă sau descendentă. Aceste pompe pot genera debite intre 8 si 10 L/minut. Sunt folosite pentru a susţine doar ventriculul stâng şi utilizarea lor necesită anticoagulare sistemică. Defecţiunea dispozitivului este rară şi provoacă insuficienţă aortică severă care necesită înlocuirea de urgenţă a pompei. Există, totuşi, un risc de hemoliză. Deşi fluxul nepulsatil pe termen scurt nu pare să afecteze funcţia organului, relevanţa fiziologică a pierderii permanente a pulsatilităţii este necunoscută în acest moment. Pompele de flux axial disponibile în prezent includ HeartMate II LVAS, Micromed DeBakey VAD, Jarvik 2000 Flowmaker şi Incor (Berlin Heart) LVAD.126-129 Toate aceste dispozitive sunt investigate în Statele Unite.

HeartMate II LVAS

Acest dispozitiv încorporează o suprafaţă texturată similară HeartMate XVE, care este rezistentă la tromboză. O linie de transmisie percutanată mică se conectează la un controler extern şi un pachet de alimentare care au aceeaşi platformă hardware şi componente de sistem ca şi HeartMate XVE LVAS. A fost finalizată o încercare pilot de fază I cu acest dispozitiv şi este în curs de desfăşurare un studiu pivot de fază II. Acest studiu are două braţe: unul care va înrola 133 de pacienţi care sunt candidaţi pentru transplant cardiac prospectiv într-o manieră nerandomizată şi altul care va randomiza prospectiv 200 de

pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant într-un mod 2:1 fie la LVAS HeartMate II, fie la LVAS HeartMate XVE pentru terapia de destinaţie.

Micromed DeBakey VAD

Acest dispozitiv are dimensiunea unei baterii „C", măsoară 1" x 3", şi cântăreşte doar 4 uncii. Peste 300 de pacienţi au fost sprijiniţi cu acest dispozitiv în întreaga lume şi este aprobat pentru utilizare ca punte către transplant în Europa. În Statele Unite, sunt în curs de desfăşurare studii clinice pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa acesteia, atât pentru terapia de punte către transplant, cât şi pentru terapia de destinaţie în IC în stadiu terminal.

Jarvik 2000 Flowmaker

Acest dispozitiv a fost folosit pentru a trata peste 100 de pacienţi din Europa şi Statele Unite. La 79% dintre pacienţi, dispozitivul a fost folosit ca punte către transplant. În acest grup, supravieţuirea până la transplant a fost de 70%. Cel mai mult timp un pacient a fost sprijinit cu acest dispozitiv este de 5 ani. Acest dispozitiv este aprobat în Europa atât pentru terapia de tip punte către transplant, cât şi pentru terapia de destinaţie. În Statele Unite, în prezent sunt în curs de desfăşurare studii clinice pentru a evalua siguranţa şi eficacitatea acestui dispozitiv ca punte către transplant.

Incor LVAD

În prima sa experienţă clinică, Incor LVAD a fost evaluat la 15 pacienţi cu şoc cardiogen. Un pacient a fost înţărcat, cinci pacienţi au fost transferaţi la transplant şi trei erau în sprijin la momentul raportului. Rata de supravieţuire globală a fost de 60%.

LVAD centrifuge

LVAD-urile centrifugale sunt pompe de investigaţie, de a treia generaţie, în care ansamblul rotativ este suspendat magnetic şi fără contact şi, prin urmare, nu prezintă uzură mecanică cu utilizare cronică.130 Potenţial, aceste pompe pot oferi perioade semnificativ mai lungi de suport circulator decât dispozitivele descrise anterior. Nu este necesară anticoagularea sistemică. LVAD-urile centrifugale aflate în prezent în dezvoltare clinică sunt LVAS HeartMate III, pompa CorAide, pompa VentrAssist, pompa Kriton, pompa HeartQuest şi LVAS Dura Heart.

Înlocuire cardiacă totală

Aceste dispozitive sunt total implantabile şi înlocuiesc ortotopic ambii ventriculi şi toate cele patru valve. Sunt potrivite în special pentru acei pacienţi care au insuficienţă biventriculară, aritmii cardiace, hipertensiune pulmonară fixă, şunturi interventriculare, tromb intracardiac şi proteze mecanice şi care nu sunt candidaţi pentru un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. Două dispozitive care sunt disponibile în prezent pentru înlocuirea cardiacă totală includ CardioWest Temporary Total Artificial Heart (TAH-t) şi sistemul cardiac de înlocuire Abiocor. American BioMed Baylor-TAH, Cleveland Clinic Foundation Nimbus-TAH şi MagScrew TAH sunt în prezent sub investigaţie.

CardioWest TAH-t

Acesta este singurul dispozitiv de înlocuire cardiacă totală aprobat de FDA din Statele Unite.131 A evoluat din inima artificială totală Jarvik-7 şi este o pompă de sânge biventriculară, pulsatilă, pneumatică, căptuşită cu poliuretan. În Statele Unite, dispozitivul este alimentat de o consolă mare care împiedică externarea din spital; în timp ce în Europa se folosesc şoferi portabili care permit externarea din spital. Acest dispozitiv necesită anticoagulare sistemică. Într-un studiu prospectiv nerandomizat, siguranţa şi eficacitatea acestui dispozitiv au fost evaluate la pacienţii eligibili pentru transplant care au avut insuficienţă biventriculară ireversibilă. Optzeci şi unu de pacienţi au fost implantaţi cu dispozitivul, iar supravieţuirea până la transplant a fost de 79%. La 35 de pacienţi de control istoric care nu au primit dispozitivul, supravieţuirea până la transplant a fost semnificativ mai mică, la 46%. Rata de supravieţuire la un an la pacienţii care au primit dispozitivul a fost de 70%, ceea ce a fost semnificativ mai bun decât 31% în grupul de control.

Sistemul cardiac de înlocuire Abiocor

Acesta este un dispozitiv de investigaţie, electric, pulsatil, fabricat din titan şi plastic poliuretan, cu componente complet implantabile.132 Aceste componente includ pompa, dispozitivul de transfer de energie, bateria internă şi controlerul. Pompa este implantată în torace. Bateria internă este reîncărcată continuu dintr-un pachet extern de baterii folosind dispozitivul de transfer de energie numit TET (transcutanat energie transmisie). Sistemul TET constă din bobine interne şi externe care transmit puterea peste piele fără a perfora suprafaţa. Cu acest dispozitiv este necesară anticoagularea cronică. Siguranţa şi eficacitatea sistemului cardiac de înlocuire Abiocor sunt în prezent evaluate într-un studiu clinic aprobat de FDA. În experienţa iniţială raportată, şapte pacienţi au primit dispozitivul Abiocor şi au existat cinci decese în timpul urmăririi. Supravieţuirea efectivă la 30 de zile a fost de 71%, iar la 60 de zile a fost de 43%. Supravieţuirea estimată numai cu terapia medicală la 30 de zile a fost de 13%. Numărul total de zile de asistenţă cu Abiocor este de 759 de zile. Acest proces multicentric este în desfăşurare.

VAD percutanate

Aceste pompe centrifuge cu levitare magnetică sunt alimentate electric şi pot fi implantate frecvent fără sternotomie sau bypass cardiopulmonar. Prin urmare, ele sunt potrivite ideal pentru suport circulator în timpul intervenţiei coronariene percutanate cu risc ridicat, pentru pacienţii cu şoc cardiogen sau postcardiotomie sau pentru pacienţii cu exacerbare acută a IC care este refractară la terapia farmacologică. VAD-urile percutanate disponibile în prezent includ sistemul Tandem Heart PTVA, sistemul Impella Recover şi terapia Cancion CRS.133-135 Tandem Heart PTVA este aprobat de FDA, în timp ce celelalte două dispozitive sunt investigate. Aceste pompe pot genera până la 4 până la 6 L de debit timp de 5 până la 7 zile, iar utilizarea lor necesită anticoagulare sistemică.

Tandem Heart PTVA

Acest sistem trage sângele oxigenat din atriul stâng şi îl readuce în circulaţia arterială sistemică. O canulă de intrare este avansată retrograd prin vena femurală transseptal în atriul stâng. Canula de evacuare este introdusă în artera femurală.

Sistemul de recuperare Impella

Aceasta este o pompă microaxială care poate fi utilizată pentru a susţine ventriculul drept sau stâng. Pentru sprijinul ventricularului stâng, dispozitivul este introdus retrograd prin artera femurală şi avansat în ventriculul stâng prin valva aortică. Pentru suport ventricular drept este nevoie de o sternotomie şi pompa cu camera de aspiraţie este implantată în atriul drept cu canula de evacuare în artera pulmonară.

Terapia Cancion CRS

Această terapie măreşte fluxul sanguin în aorta descendentă inducând vasodilataţie şi creşterea fluxului sanguin renal. Utilizează două canule arteriale: o canulă de intrare în artera femurală şi o canulă de ieşire în aorta descendentă. Într-un studiu pilot cu 24 de pacienţi, creşterea continuă a fluxului aortic cu terapia Cancion CRS a obţinut atât îmbunătăţirea hemodinamică (creşterea indicelui cardiac şi scăderea rezistenţei vasculare sistemice), cât şi descărcarea ventriculară (scăderea presiunii capilare pulmonare în pană), care a persistat timp de 24 de ore după întreruperea terapiei cu dispozitivul. În modelele animale de IC, s-a demonstrat că această terapie inversează semnalizarea neurohormonală şi vasculară. Efectele clinice şi biologice ale acestei terapii în IC în stadiu terminal, care răspunde inadecvat la terapia medicală, sunt în prezent evaluate într-un studiu randomizat, controlat.

Terapia de destinaţie

Deoarece utilizarea pe termen scurt a dispozitivelor de asistenţă circulatorie îmbunătăţeşte simptomele, normalizează hemodinamica şi restabileşte calitatea vieţii cu o incidenţă relativ scăzută a evenimentelor adverse, adecvarea acestor dispozitive ca terapie permanentă pe termen lung la pacienţii cu IC în stadiu terminal a fost evaluată în RandomizedEvaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure (REMATCH). pacienţi care nu erau eligibili pentru transplant 1:1 fie la terapie medicală optimă, fie la un LVAD HeartMate XVE. Criteriile de includere au asigurat că aceasta este o populaţie cu adevărat în stadiu final (71% dintre pacienţi erau pe suport inotrop în momentul randomizării) cu o mortalitate anticipată foarte mare. Curbele de supravieţuire Kaplan-Meier au demonstrat o reducere de 48% (P = 0,003) a mortalităţii de toate cauzele în grupul LVAD comparativ cu grupul cu terapie medicală. Rata de supravieţuire la 1 an a fost de 52% în grupul cu dispozitiv şi 25% în grupul de terapie medicală (P = 0,002), iar rata de supravieţuire la 2 ani a fost de 23%, respectiv 8% (P = 0,09). Pacienţii înscrişi în REMATCH au fost considerabil mai bolnavi decât pacienţii înscrişi în studii farmacologice în IC avansată (Tabelul 18-8). Măsurile de calitate a vieţii au fost îmbunătăţite semnificativ în grupul de dispozitive la 1 an. IC terminală a fost cea mai frecventă (93%) cauză de deces în grupul cu terapie medicală, în timp ce infecţia (41%) şi

eşecul dispozitivului (17%) au fost cele mai frecvente motive de deces în grupul LVAD. Numărul de zile de intrare şi de ieşire din spital a fost mai mare la pacienţii susţinuţi de LVAD.

Pe baza rezultatelor studiului REMATCH, FDA a aprobat HeartMate LVAD pentru terapia de destinaţie la pacienţii cu IC în stadiu terminal care nu sunt eligibili pentru transplant. Modificarea ulterioară a designului dispozitivului şi adoptarea unor ghiduri stricte de control al infecţiilor au îmbunătăţit semnificativ rezultatele terapiei de destinaţie LVAD. Datele de la cele patru centre de terapie cu cel mai mare volum din Statele Unite demonstrează acum o rată de supravieţuire la un an de 61% la pacienţii susţinuţi de LVAD, ceea ce reprezintă o îmbunătăţire cu 40% faţă de datele REMATCH (Fig. 18-6). Rata de eşec fatală a dispozitivului a fost redusă la 15% şi rata infecţiilor fatale la 8%.136 Deoarece malnutriţia este un factor de risc predispozător important pentru infecţie, este important să se optimizeze nutriţia înainte de operaţia LVAD. Se anticipează că îmbunătăţirea continuă a designului dispozitivului şi o experienţă mai mare în selecţia şi gestionarea pacienţilor vor duce la îmbunătăţiri suplimentare ale rezultatelor pentru pacienţii cu LVAD în viitor, apropiindu-se de cei observaţi cu transplant cardiac. Criteriile de eligibilitate stabilite de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) pentru terapia de destinaţie au fost adoptate de Centrul pentru Servicii Medicare şi Medicaid (CMS) în octombrie 2003 (Tabelul 18-9).

Au fost raportate rezultatele studiului Investigation of Non-Transplant Eligible Patients care sunt Inotrope-Dependenţi (INTrEPID), care a fost un studiu multicentric nerandomizat al Novacor LVAS la 55 de pacienţi din clasa funcţională IV a New York Heart Association (NYHA), care nu erau eligibili pentru transplant. Ca şi în cazul studiului REMATCH, ratele de supravieţuire la 6 luni şi 1 an la cei 37 de pacienţi care au primit LVAS au fost semnificativ mai bune decât grupul de control format din 18 pacienţi (46% faţă de 22% la 6 luni şi, respectiv, 27% faţă de 11% la 1 an). Atât infecţiile, cât şi evenimentele cerebrovasculare au reprezentat 16% din decesele în grupul LVAS. Scorurile de calitate a vieţii au fost mai bune în grupul LVAS şi 85% dintre pacienţii susţinuţi de dispozitiv s-au îmbunătăţit la simptomele de clasa I până la II NYHA.

Există trei studii de terapie la destinaţie în curs de desfăşurare, toate comparând prospectiv un alt dispozitiv de asistenţă circulatorie cu HeartMate XVE LVAD la pacienţii care nu sunt candidaţi la transplant. Evaluarea randomizată a studiului Novacor EVAS într-o populaţie fără transplant (RELIANT) este randomizarea pacienţilor într-un raport de 2:1 la Novacor LVAS şi HeartMate XVE, în timp ce studiul de evaluare a destinaţiei Eong-Term Assist (DELTA) utilizează un raport de 2:1 la Micromed DeBakey VAD şi HeartMate XVE. Un al treilea studiu este randomizarea pacienţilor într-un mod 2:1 la HeartMate II LVAS şi HeartMate XVE. Odată cu finalizarea cu succes a acestor studii, mai multe dispozitive vor deveni probabil disponibile pentru terapia de destinaţie, iar medicii vor avea posibilitatea de a potrivi dispozitivul potrivit cu

Figura 18-6 Supravieţuirea pe termen lung cu terapia destinaţie HeartMate XVE LVAD: Comparaţie cu rezultatele REMATCH. (Redesenat din Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS şi colab.: Terapia de destinaţie pe termen lung cu dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă HeartMate XVE: Rezultate îmbunătăţite de la studiul REMATCH. Congest Heart Fail 2005;11:133-8, cu permisiunea.)

Tabelul 18-9 Criteriile FDA şi CMS pentru terapia de destinaţie

Nu este candidat pentru transplant cardiac

NYHA clasa IV insuficienţă VS în stadiu final

Speranţa de viaţă <2 ani

Eşecul simptomelor de a răspunde în ciuda managementului medical optim pentru >60 din ultimele 90 de zile

LVEF < 25%

Vo2 maxim < 12 ml/min/kg sau dependenţă de inotropi

BSA > 1,5 m2

BSA, suprafaţa corpului; CMS, Centrul pentru Servicii Medicare şi Medicaid; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; Vo2, consum de oxigen.

orice pacient pe baza unor criterii obiective, astfel încât rezultatul pe termen lung al terapiei de destinaţie să fie optim.

Managementul Pacienţilor cu VAD

Deşi selecţia pacienţilor este un factor determinant esenţial pentru un rezultat bun după sprijinul LVAD, managementul adecvat al pacienţilor în sprijin este, de asemenea, important pentru un rezultat de succes. Este necesară o abordare de echipă a îngrijirii, iar membrii cheie ai echipei includ frecvent un asistent medical coordonator, un inginer, un cardiolog şi un chirurg. Educaţia pacientului şi a îngrijitorului este vitală pentru gestionarea cu succes a VAD, aşa cum este în cazul oricărei terapii complexe. De asemenea, este important să ne asigurăm că paramedicii şi lucrătorii din domeniul sănătăţii din departamentele de pompieri şi camerele de urgenţă din apropierea domiciliului pacientului sunt educaţi astfel încât să poată participa la îngrijirea problemelor de urgenţă.

Managementul acut

După inserarea LVAD, problemele acute de management includ sângerare, insuficienţă ventriculară dreaptă şi aritmii atriale şi ventriculare. Cu toate acestea, selectarea pacientului adecvat şi a dispozitivului adecvat poate minimiza riscul de sângerare şi insuficienţă ventriculară dreaptă.

Sângerare

Dacă există sângerare mediastinală semnificativă, este necesară reoperarea pentru a evita tamponarea. Riscul de sângerare este mai mare cu sternotomia precoce, disfuncţia hepatică şi implantarea de dispozitive pulsatile intra şi extracorporale şi dispozitive de înlocuire cardiacă totală, mai degrabă decât cu pompele de flux axial. Sângerarea care necesită transfuzii multiple de produse sanguine poate suprasolicita ventriculul drept provocând insuficienţă ventriculară drept. Transfuziile multiple pot provoca, de asemenea, edem pulmonar noncardiogen care duce la insuficienţă respiratorie.

Insuficienţă ventriculară dreaptă

Disfuncţia ventriculară dreaptă poate fi tratată cu oxid nitric inhalat pentru a reduce rezistenţa vasculară pulmonară sau milrinonă intravenoasă pentru a creşte contractilitatea în plus faţă de provocarea vasodilataţiei pulmonare. Printre pacienţii care se stabilizează, terapia intravenoasă poate fi necesară timp de câteva zile. Insuficienţa ventriculară dreaptă persistentă, severă cu LVAD sub umplere şi debite scăzute necesită inserarea unui dispozitiv de asistenţă ventriculară dreaptă (RVAD). În general, atunci când RVAD este necesar după plasarea LVAD, rezultatul este mai slab în comparaţie cu suportul biventricular a priori. Prin urmare, recunoaşterea cine este expus riscului de a avea nevoie de un RVAD preoperator este importantă, astfel încât suportul biventricular sau înlocuirea cardiacă totală să poată fi luate în considerare la aceşti pacienţi cu risc ridicat. Implantarea dispozitivului de urgenţă, creatinina serică crescută şi timpul de protrombină, ventilaţia mecanică şi presiunea arterială pulmonară scăzută sau indicele cardiac sau indicele de lucru pentru accidentul vascular cerebral în ventricul drept sunt toţi factori de risc care prezic nevoia de sprijin biventricular.137

Aritmii

Atât fibrilaţia atrială, cât şi aritmiile ventriculare grave se pot dezvolta postoperator şi pot limita umplerea LVAD. Restabilirea promptă a ritmului normal, fie cu cardioversie farmacologică sau electrică, este critică. Aritmiile ventriculare grave sunt mai frecvente la pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi dacă sunt prezente devreme (în prima săptămână) prevestesc un rezultat slab. Pacienţii care nu răspund la terapia medicamentoasă necesită frecvent inserarea RVAD.

Managementul cronic

Conform analizei ISHLT Mechanical Circulatory Support Database (MCSD) a 655 de pacienţi cu dispozitive (78% punte către transplant) din 66 de centre din întreaga lume, rata de supravieţuire la 6 luni a fost de 67% şi supravieţuirea la 1 an a fost de 50%.138 Cauzele majore de deces au fost insuficienţa multiorganică (35%), hemoragia cerebrală (12%), accidentul cardiovascular (12%), hemoragia (12%) şi accidentul cardiovascular (12%). infecţie (8%). Insuficienţa ventriculară dreaptă cu nevoie de RVAD, vârsta înaintată, sexul feminin, suportul ventilatorului în momentul implantării dispozitivului, diabetul şi creatinina crescută şi numărul de celule albe au fost factori de risc pentru deces după

implantul dispozitivului. Libertatea de funcţionare defectuoasă a dispozitivului a fost de 84% la 6 luni şi de 66% la 1 an.

Problemele cronice de gestionare a suportului dispozitivului includ anticoagularea, riscul de complicaţii tromboembolice, infecţie locală (de transmisie) sau sistemică, hipertensiune arterială sistemică, aritmii, defecţiune a dispozitivului şi IC. În plus, gestionarea oricăror afecţiuni noncardiace coexistente, cum ar fi diabetul, boala tiroidiană şi anemie, este importantă - la fel ca la alţi pacienţi cu IC. Îngrijirea cronică a pacientului trebuie coordonată între echipa VAD şi medicii locali.

Anticoagulare

Atacurile ischemice tranzitorii tromboembolice şi accidentele vasculare cerebrale rămân complicaţii de temut ale terapiei cu dispozitive şi este imperativă monitorizarea atentă a anticoagulării. Supra-anticoagularea cu sângerare sistemică, gastrointestinală sau intracraniană este, de asemenea, îngrijorătoare, iar INR-ul trebuie monitorizat cel puţin lunar. Toate VAD, cu excepţia HeartMate LVAS şi a pompelor centrifuge experimentale, necesită terapie cronică cu warfarină cu un INR ţintit de 3,0 până la 3,5. Suprafaţa texturată a HeartMate LVAS permite dezvoltarea unei pseudointime care reduce riscul de tromboembolism şi nevoia de anticoagulare cronică. Cu toate acestea, în studiul REMATCH, evenimentele neurologice au fost frecvente, 44% dintre pacienţii din grupul cu dispozitive care au suferit cel puţin un eveniment şi 16% au avut fie un accident vascular cerebral ischemic, fie hemoragic.139 Anumite dispozitive, cum ar fi Novacor LVAS, au fost asociate cu un risc mai mare (23%) de tromboembolie fatală şi evenimente cerebrovasculare, deşi evenimentele cardiace recente, cum ar fi PTFE, îmbunătăţesc cu alte proiecte recente. conducte de intrare) riscul unor astfel de evenimente pe suportul LVAS Novacor a scăzut semnificativ. Riscul unui eveniment tromboembolic neurologic scade odată cu creşterea duratei de sprijin. Toate protocoalele de anticoagulare combină warfarina şi aspirina, iar unele includ şi dipiridamol sau clopidogrel sau ambele.

Infecţie

Supravegherea continuă împotriva infecţiilor de tip driveline, de buzunar şi sistemice este esenţială pentru optimizarea rezultatelor privind suportul dispozitivului. Pacienţii mai în vârstă şi pacienţii cu diabet sau disfuncţie renală pot fi deosebit de predispuşi la complicaţii infecţioase. Persoanele obeze care primesc dispozitive intracorporale pot fi predispuse la infecţii ale buzunarului. Se recomandă profilaxia cu antibiotice înaintea procedurilor dentare, urologice, gastrointestinale sau ginecologice.

Hipertensiune arterială sistemică

Hipertensiunea arterială sistemică a fost observată la pacienţii cu suport cronic cu LVAD pulsatile. Incidenţa poate fi de până la 69% şi aceasta poate fi detectată încă de la 7 zile după inserarea LVAD. Nu există factori de risc predispozanţi şi acest lucru tinde să apară atât la cardiomiopatia cronică dilatată şi ischemică, cât şi la pacienţii cu cardiomiopatie acută şi infarct miocardic. Cauza este neclară şi mecanismele potenţiale includ tonusul

vasomotor crescut, funcţionarea defectuoasă a axei cardiorenale şi activarea neurohormonală. Incidenţa hipertensiunii arteriale se corelează cu fluxul dispozitivului şi prezenţa acestuia este asociată cu o incidenţă mai mare a evenimentelor neurologice. Majoritatea pacienţilor răspund la un singur agent antihipertensiv, cum ar fi un inhibitor al ECA, deşi s-a observat hipertensiune arterială rezistentă care necesită mai multe medicamente.

Aritmii

Fibrilaţia atrială cronică, dacă este prezentă, trebuie tratată prin metode obişnuite care vizează controlul ritmului şi frecvenţei. Fibrilaţia atrială rapidă persistentă poate afecta umplerea şi poate reduce fluxul LVAD. Tahicardie ventriculară susţinută sau fibrilaţie ventriculară în timpul suportului cronic LVAD a fost observată la 22% dintre pacienţi. Aritmiile sunt mai frecvente la pacienţii cu IC ischemică şi pot fi tratate fie cu terapie medicamentoasă antiaritmică, fie cu ablaţie cu radiofrecvenţă. Dacă un cardioverter-defibrilator intern (ICD) este prezent înainte de implantare, acesta ar trebui să rămână activat. Pacienţilor care primesc suport biventricular li se poate îndepărta ICD după implantarea dispozitivului. Nu au fost raportate incidente de interacţiune LVAD-ICD.

Eroare dispozitiv

În studiul REMATCH, probabilitatea defecţiunii dispozitivului la 2 ani a fost de 35%, iar 10 pacienţi (din 67) au necesitat înlocuirea dispozitivului.140 Într-un raport recent, rata eşecului dispozitivului a fost de 15% cu utilizarea Thoratec HeartMate XVE pentru terapia destinaţie. Nu au fost raportate defecţiuni ale dispozitivului în studiul INTrEPID cu Novacor LVAS. Regurgitarea supapei de intrare şi obstrucţia canulei de intrare în LVAD pot duce la recurenţa IC. Acest lucru poate fi diagnosticat prin cateterism cardiac şi necesită înlocuirea dispozitivului.

Insuficienţă cardiacă

Pacienţii cu suport LVAD necesită terapie medicamentoasă pentru IC cronică. Tratamentul cu inhibitori ai ECA şi P-blocante ar trebui continuat deoarece mulţi pacienţi au disfuncţie cronică a ventriculului drept şi utilizarea continuă a unei astfel de terapii poate ajuta la recuperarea miocardului. Terapia IC nu este necesară în timpul suportului biventricular sau TAH. Terapia de resincronizare cardiacă (CRT), dacă este prezentă înainte de implantare, poate fi oprită după inserarea LVAD.

Recuperare miocardică pe suport circulator

Progresia disfuncţiei ventriculare la pacienţii cu IC este caracterizată prin modificări celulare, moleculare, structurale şi funcţionale care implică toate componentele miocardului conducând la modificări ale arhitecturii şi geometriei miocardice care se numesc remodelare cardiacă.141,142 Această remodelare progresivă duce la rândul său la modificări hemodinamice caracteristice IC. Mecanismele exacte pentru aceste modificări sunt neclare, dar întinderea mecanică a miocitelor, activarea căilor neurohormonale,

citokinelor şi inflamatorii şi expresia crescută a metaloproteinazelor matriceale pot fi toate implicate. Există dovezi considerabile care sugerează că descărcarea cronică cu un dispozitiv de asistenţă ventriculară nu numai că restabileşte hemodinamica şi funcţia normală, ci şi inversează, cel puţin parţial, modificările histologice, biologice, celulare şi moleculare asociate cu IC (Tabelul 18-10). În ciuda acestui fapt, numărul de pacienţi care prezintă o recuperare clinică care are ca rezultat o explantare reuşită a VAD rămâne variabil şi destul de mic - posibil pentru că normalizarea parţială sau completă a răspunsurilor transcripţionale asociate cu IC apare doar la un număr mic de pacienţi susţinuţi de VAD.143,144.

Într-o serie de 111 implanturi doar cinci pacienţi (4,5%) au fost explantaţi pentru recuperarea miocardică.145 Într-o altă serie de 131 de inserţii VAD la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă, 32 de pacienţi (24,4%) au fost înţărcaţi cu succes. Pacienţii recuperaţi au avut o rată de supravieţuire la 5 ani de 78%. Dimensiunea diastolică a ventriculului stâng mai mare de 55 mm şi/sau fracţia de ejecţie mai mică de 45% înainte de îndepărtarea LVAD, precum şi antecedentele de IC timp de 5 ani sau mai mult înainte de implantarea LVAD, au fost factori de risc pentru recidiva IC după explantarea dispozitivului. Aproape toţi pacienţii care au demonstrat recuperare au avut titruri de autoanticorpi anticadrenoceptori pozitivi.146,147 Într-o a treia serie de 154 de pacienţi care au suferit implanturi de dispozitiv, au existat 10 pacienţi care au prezentat o recuperare care a permis explantarea. Pacienţii care au demonstrat recuperare au fost supuşi implantării VAD fie pentru şoc postcardiotomie, fie pentru IC severă din cardiomiopatie dilatativă. Incidenţa recuperării care a permis explantarea a fost de 11% în grupul cu cardiomiopatie dilatată. Niciun pacient cu cardiomiopatie ischemică cronică nu a demonstrat recuperare. Supravieţuirea fără transplant de 1 an în grupul explantat a fost de 80%.148 Pacienţii care au demonstrat recuperare au fost femei mai tinere, cu o durată mai scurtă a IC înainte de implantarea VAD. Pe baza acestor observaţii, se pare că recuperarea miocardică susţinută după explantarea VAD poate fi aşteptată numai la pacienţii tineri cu cardiomiopatie dilatativă de debut recent. Dovezile pentru recuperare atinge vârfuri la aproximativ 60 de zile de sprijin.

Nu există un consens cu privire la modul în care ar trebui evaluat clinic potenţialul de recuperare a miocardului la un pacient susţinut de VAD. Evaluarea ecocardiografică pornită şi oprită cu pompă este un bun test de screening la pacienţii ambulatori stabili clinic. Pacienţii al căror profil clinic favorizează recuperarea cu suport VAD ar trebui să aibă o ecocardiogramă de repaus şi

Tabelul 18-10 Efectele descarcarii cronice cu VAD

Efecte hemodinamice şi funcţionale

Index cardiac crescut

Scăderea presiunii capilare pulmonare în pană Scăderea rezistenţei vasculare pulmonare Normalizarea relaţiei presiunea diastolică-volum Scăderea raportului cardiotoracic

Scăderea dimensiunilor ventricularului stâng Scăderea masei ventriculare stângi Scăderea dimensiunii atriului stâng

Efecte histologice

Scăderea fibrelor de bandă ondulată

Scăderea necrozei benzii de contracţie

Scăderea miocitolizei Scăderea depunerilor de colagen Creşterea fibrozei

Efecte biologice

Scăderea activităţii reninei plasmatice Scăderea angiotensinei II Scăderea epinefrinei Scăderea norepinefrinei Scăderea argininei vasopresine Scăderea interleukinei-6

Efecte celulare

Scăderea mărimii şi volumului miocitelor Regresia hipertrofiei miocitelor Contractilitate îmbunătăţită

Răspuns inotrop crescut la stimularea Ş-adrenergică

Efecte moleculare

Reglarea în sus a Fas Reglarea în jos a TNFa Normalizarea imunoreactivităţii ANP, BNP Reglarea în jos a MMP-urilor

Tranzitorii de Ca2+ citosolici îmbunătăţiţi

Supreglarea SERCA

Modificări ale proteinelor citoscheletice (sarcomerice, nonsarcomere şi asociate membranei)

Îmbunătăţirea funcţiei mitocondriale miocardice

ANP, peptidă natriuretică atrială; BNP, peptidă natriuretică de tip B; MMP, metaloproteinaza matricei; SERCA, reticulul sarcoplasmatic ATPaza de calciu; TNF, factor de necroză tumorală.

opriţi pompa lunar după implantarea dispozitivului. Dacă dimensiunea diastolică a ventriculului stâng este mai mică de 55 mm, iar fracţia de ejecţie este mai mare de 45%, testarea hemodinamică şi exerciţiul maxim cu analiza schimbului de gaze trebuie făcute la un sprijin minim, pentru a stabili în continuare recuperarea funcţională. Hemodinamica de repaus trebuie să fie aproape normală, iar consumul maxim de oxigen la efort realizat ar trebui să fie similar cu cel observat la un pacient de clasa II NYHA (mai mare sau egal cu 14 ml/kg/minut). În plus, ar trebui să existe reduceri atât ale intervalelor QRS, cât şi ale intervalelor QT corectate de la ECG preimplantare şi o reducere a nivelurilor serice de BNP.

Ecocardiografia cantitativă on-line este un alt instrument util pentru a stabili recuperarea, deoarece măsoară variabile independente de sarcină ale funcţiei cardiace.149 Creşterea zonei de accident vascular cerebral, creşterea mai mare de 40% a modificării ariei fracţionale sau puterea maximă ajustată la preîncărcare mai mare de 4,0 mW/cm4 la un debit scăzut al dispozitivului (de exemplu, 1 până la 2 L/minut este adesea asociată cu explantarea cu succes a dispozitivului). Această tehnică nu este disponibilă pe scară largă şi poate fi utilizată singură sau în combinaţie cu testarea la efort maximă şi analiza schimbului de gaze.

Combinarea terapiei farmacologice care vizează în mod special inversarea remodelării poate creşte probabilitatea recuperării miocardice pe suport VAD.150 Clenbuterolul este un agonist al receptorului Ş2-adrenergic care induce hipertrofia cardiacă fiziologică şi inversează multe dintre modificările celulare şi moleculare adverse în modelele animale de hipertrofie supraîncărcate de presiune şi HF. Într-o serie pilot de 15 pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă, terapia cu clenbuterol începând cu 40 mcg de două ori pe zi cu titrare până la 700 mcg de trei ori pe zi, în plus faţă de inhibitorii ECA, blocanţii Ş şi antagoniştii aldosteronului a permis explantarea cu succes a dispozitivului la 12 pacienţi (80%). Clenbuterolul a indus o creştere a expresiei miocardice a factorului de creştere asemănător insulinei (IGF)-1, care este o proteină care limitează atrofia şi apoptoza, care promovează şi regenerarea. Expresia IGF-I a revenit la normal la 1 an după explantarea LVAD în acest studiu.151 Aceste rezultate sunt încurajatoare şi un studiu clinic multicentric explorează în prezent beneficiile acestei strategii promiţătoare.

Direcţii viitoare

În continuum-ul îngrijirii IC, rolul dispozitivelor de asistenţă circulatorie continuă să fie redefinit. De la aplicarea sa iniţială pentru suportul circulator pe termen scurt ca ultimă soluţie în şocul cardiogen, progresul considerabil de-a lungul anilor a dus la utilizarea curentă a acestor dispozitive pentru terapia de destinaţie în IC cronică. În această perioadă de evoluţie, dispozitivele au devenit mai mici, din ce în ce mai durabile şi mai fiabile – ceea ce, la rândul său, a sporit încrederea în această terapie în rândul furnizorilor de servicii medicale. În plus, descărcarea ventriculară cronică cu dispozitive de asistenţă circulatorie pare să aibă ca rezultat o recuperare structurală, funcţională şi moleculară a miocardului parţial sau complet. Această recuperare poate fi sporită prin inducerea farmacologică a hipertrofiei celulare sau a miogenezei folosind terapia celulară. În viitor, aplicarea dispozitivelor de suport circulator nu poate fi doar pentru sprijinirea temporară a circulaţiei defectuoase la pacienţii cu IC în stadiu terminal care aşteaptă transplantul, ci şi pentru inducerea recuperării miocardice a structurii şi funcţiei la pacienţii cu grade mai mici de IC.

Odată cu creşterea anticipată a cererii de dispozitive în IC, trebuie acordată o atenţie specială costului terapiei cu dispozitive de asistenţă circulatorie. Povara costurilor de îngrijire a IC în Statele Unite nu este doar enormă şi se ridică la 24 de miliarde de dolari anual, ceea ce reprezintă aproximativ 2% din bugetul naţional de îngrijire a sănătăţii, dar continuă şi să crească. În studiul REMATCH, costul mediu al îngrijirii în rândul pacienţilor

care au primit LVAD şi au supravieţuit până la externare a fost de 160.000 USD, în timp ce a fost de 315.000 USD în rândul celor care nu au supravieţuit.152.153 Impactul economic al unui rezultat nefavorabil cu un LVAD este, prin urmare, substanţial. Plata medie de la CMS pentru un implant LVAD astăzi este de 128.000 USD. În schimb, costul îngrijirii pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată cu terapie inotropă continuă este între 40.000 şi 130.000 USD anual, fără nicio speranţă de supravieţuire crescută. Provocarea pentru clinicieni în viitor nu este doar de a recunoaşte pacienţii cu insuficienţă cardiacă corectă pentru terapia cu dispozitive de asistenţă circulatorie, ci şi de a sincroniza în mod corespunzător implantarea pentru a maximiza prelungirea rentabil a supravieţuirii.

Referinţe

Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, şi colab.: Registrul Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor: Al douăzeci-lea raport oficial de transplant de inimă pentru adulţi-2005. J Heart Lung Transplant 2005;24:945-55.

Site-ul web, Societatea Internaţională pentru Transplant de Inimă şi Plămân: http:fwww.ishlt.org/registries/ (Accesat 1 octombrie 2005).

Cimato TR, Jessup M: Selecţia destinatarilor în transplantul cardiac: contraindicaţii şi factori de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant 2002;21:1161-73

Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, şi colab.: Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienţii ambulatori cu insuficienţă cardiacă. Circulation 1991;82:778-86.

Pohwani AL, Murali S, Mathier MA, et al: Impactul terapiei cu betablocante asupra criteriilor de capacitate funcţională pentru listarea transplantului de inimă. J Transplant pulmonar de inimă. 2003;22:78-86.

Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C şi colab.: Pragul anaerob al exerciţiului şi eficienţa ventilaţiei identifică pacienţii cu insuficienţă cardiacă pentru risc crescut de deces precoce. Tiraj 2002;106:3079-84.

Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, et al: Testul de mers pe jos de şase minute prezice consumul maxim de oxigen şi supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Chest 1996;110:325-32.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ şi colab: Asistenţă mecanică pe termen lung a ventriculului stâng pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med. 2001;345:1435-43.

Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM şi colab.: Dezvoltarea şi validarea prospectivă a unui index clinic pentru a prezice supravieţuirea la pacienţii ambulatori trimişi pentru evaluarea transplantului cardiac. Circulation 1997;95:2660-7.

Costard-Jackle A, Fowler MB: Influenţa presiunii arterei pulmonare preoperatorii asupra mortalităţii după transplantul de inimă: Testarea reversibilităţii potenţiale a hipertensiunii pulmonare cu nitroprusiat este utilă în definirea unui grup cu risc ridicat. J Am Coll Cardiol 1992;19:48-54.

Kadner A, Chen RH, Adams DH: Transplantul de inimă heterotopic: dezvoltare experimentală şi experienţă clinică. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17:474-81.

Baran DA, Galin ID, Courtney MC şi colab.: Transplantul cardiac la pacientul mai în vârstă: supravieţuire excelentă pe termen lung, bazată pe screeningul pretransplant. Transplant Proc 2003;35: 2465-7.

Blanche C, Blanche DA, Kearney B şi colab: Transplantul cardiac la pacienţii cu vârsta de şaptezeci de ani şi peste: o analiză comparativă a rezultatului. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:532-41.

Murali S, Tokarczyk T, Ristich J şi colab.: Supravieţuire pe termen scurt cu transplant combinat inimă-rinichi sau inimă-ficat combinat cu alografe de la un singur donator. J Heart Lung Transplant 2001;20:168.

Blanche C, Kamlot A, Blanche DA şi colab: Transplant combinat de rinichi cardiac cu alografe cu un singur donator. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:495-500.

Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al: Transplantul de inimă la destinatarii diabetici: O revizuire de deceniu a 161 de pacienţi la Columbia Presbyterian. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127: 1486-92.

Mehra MR, Uber PA, Uber WE şi colab.: Alosensibilizarea în transplantul cardiac: Implicaţii şi strategii de management. Curr Opin Cardiol 2003;18:153-8.

Laks H, Marelli D, Fonarow GC şi colab., pentru UCLA Heart Tranplant Group: Utilizarea a două liste de primitori pentru adulţii care necesită transplant de inimă. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125: 49-59.

Chen JM, Russo MJ, Hammond KM şi colab.: Strategiile alternative ale listei de aşteptare pentru transplantul cardiac maximizează utilizarea organelor donatoare. Ann Thorac Surg 2005;80:224-8.

Martin J, Siegenthaler MP, Friesewinkel O, şi colab: Dispozitiv implantabil de asistenţă ventriculară stângă pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare la candidaţii pentru transplantul cardiac ortotopic: un studiu preliminar. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25: 971-7.

Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K şi colab.: Plasmafereza cu imunoglobulină G intravenoasă este eficientă la pacienţii cu anticorpi reactiv panou crescut înainte de transplantul cardiac. J Heart Lung Transplant 1999;18:701-6.

John R, Lietz K, Burke E şi colab.: Imunoglobulina intravenoasă reduce aloreactivitatea anti-HLA şi scurtează timpul de aşteptare pentru transplantul cardiac la primitorii de dispozitive de asistenţă ventriculară stângă foarte sensibilizaţi. Tiraj 1999;100(19 Suppl): II229-35

Beniaminovitz A, Savoia MT, Oz M, şi colab: Îmbunătăţirea funcţiei atriale în tehnicile bicavale versus standard ortotopice în transplantul cardiac. Am J Cardiol 1997;80: 1631-5.

Brandt M, Harringer W, Hirt SW şi colab: Influenţa anastomozelor bicavale asupra apariţiei târzii a aritmiei atriale după transplantul cardiac. Ann Thorac Surg 1997;64:70-2.

Morgan JA, Edwards NM: Transplant cardiac ortotopic: comparaţie a rezultatelor folosind tehnici biatriale, bicavale şi totale. J Card Surg 2005;20:102-6.

Faggian G, Forni A, Mazzucco A: Conservarea organelor donatoare în transplantul cardiac cu risc ridicat. Transplant Proc 2004;36:617-9.

Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al: Timpul prelungit de ischemie a donatorului nu afectează negativ supravieţuirea pe termen lung la pacienţii adulţi supuşi transplantului cardiac. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1624-33.

Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE: Managementul evolutiv al insuficienţei cardiace acute pe partea dreaptă la primitorii de transplant cardiac. J Am Coll Cardiol 2001;38:923-31.

Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, et al: Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. Transplant 2001;72:638-41.

Kavarana MN, Sinha P, Naka Y şi colab.: Suport mecanic pentru alografa cardiacă eşuată: o experienţă cu un singur centru. J Heart Lung Transplant 2003;22:542-7.

Mathier MA, McNamara DM: Managementul pacientului după transplantul cardiac. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2004;6:459-69.

Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al: Revizuirea formulării de lucru din 1990 pentru standardizarea nomenclaturii în diagnosticul de respingere a inimii. J Heart Lung Transplant 2005;24:1710-20.

Mehra MR, Kobashigawa J, Hunt S şi colab.: Testarea moleculară şi predicţia rezultatului clinic în transplantul cardiac: un studiu prospectiv multicentric. J Heart Lung Transplant 2004; 23:S106.

Fishman J, Rubin R: Infecţia la primitorii de transplant de organe. N Engl J Med 1998;338:1741-51.

Brann WM, Bennett LE, Keck BM şi colab.: Morbiditate, stare funcţională şi terapie imunosupresoare după transplantul de inimă: o analiză a Societăţii Internaţionale Comune pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor/Reţeaua Unită pentru Registrul Toracic de Partajare a Organelor. J Heart Lung Transplant 1998;17: 374-82.

Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H şi colab.: Efectul pravastatinei asupra rezultatelor după transplantul cardiac. N Engl J Med 1995;333:621-7.

Higgins R, Kirklin JK, Brown RN, et al: Cardiac Transplant Research Database (CTRD). Pentru a induce sau a nu induce: Pacienţii cu cel mai mare risc de respingere fatală beneficiază de terapia de inducţie citolitică? J Heart Lung Transplant 2005;24: 392-400.

Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ şi colab.: Daclizumab pentru a preveni respingerea după transplantul cardiac. N Engl J Med. 2005;352:2705-13.

Gourishankar S, McDermid JC, Jhangri GS şi colab.: Infecţia cu herpes zoster în urma transplantului de organe solide: Incidenţă, factori de risc şi rezultate în era imunosupresoare actuală. Am J Transplant 2004;4:108-15.

Opelz G, Dohler B: Limfoame după transplantul de organe solide: un raport de studiu de transplant de colaborare. Am J Transplant 2004;4:222-30.

Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, et al: O comparaţie randomizată, multicentrică a regimurilor imunosupresoare de tacrolimus şi ciclosporină în transplantul cardiac: scăderea hiperlipidemiei şi a hipertensiunii arteriale cu tacrolimus. J Heart Lung Transplant 1999;18:336-45.

Lerut JP: Evitarea steroizilor în transplantul de organe solide. Transpl Int 2003;16:213-24.

Kobashigawa J, Miller L, Relund D şi colab.: Un studiu randomizat controlat activ al micofenolatului de mofetil la beneficiarii de transplant de inimă. Transplantation 1998;66:507-15.

Mancini D, Pinney S, Burkhoff D şi colab: Utilizarea rapamicinei încetineşte progresia vasculopatiei de transplant cardiac. Tiraj 2003;108:48-53.

Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al: Everolimus pentru prevenirea respingerii alografei şi a vasculopatiei la primitorii de transplant cardiac. N Engl J Med 2003;349:847-58.

Rubin RH: Prevenirea şi tratamentul bolii citomegalovirusului la pacienţii cu transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 2000;19:731-5.

Keay S: Transplant cardiac: evaluarea bolilor infecţioase pre-transplant şi profilaxia post-transplant. Curr Infect Dis Rep 2002;4:285-92.

Egan JJ, Carroll KB, Yonan N şi colab.: Valacyclovir prevention of cytomegalovirus reactivation after heart transplant: a randomized trial. J Heart Lung Transplant 2002;21:460-6.

Thaler SJ, Rubin RH: Infecţii oportuniste la pacientul cu transplant cardiac. Curr Opin Cardiol 1996;11:191-203.

Eisen HJ: Hipertensiunea la pacientii cu transplant de inima: Mai mult decât ciclosporină. J Am Coll Cardiol 2003;41:433-4.

Andreassen AK, Hartmann A, Offstad J şi colab.: Profilaxia hipertensiunii cu acizi graşi omega-3 la pacientii cu transplant de inimă. J Am Coll Cardiol 1997;29:1324-31.

Brozena SC, Johnson MR, Ventura H, et al: Eficacitatea şi siguranţa diltiazemului sau lisinoprilului în tratamentul hipertensiunii arteriale după transplantul de inimă. J Am Coll Cardiol 1996;27: 1707-12.

Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al: Un studiu preliminar al diltiazem în prevenirea bolii coronariene la primitorii de transplant de inimă. N Engl J Med 1993;328:164-70.

Lang CC, Beniaminovitz A, Edwards N, et al: Morbiditatea şi mortalitatea la pacienţii diabetici în urma transplantului cardiac. J Heart Lung Transplant 2003;22:244-9.

Marchetti P: Diabet nou debut după transplant. J Heart Lung Transplant 2004;23:S194-201.

Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al: Diabetul nou debut după transplant: 2003 International Consensus Guidelines. Transplant 2003;75:SS3-24.

Fatemeh A, Jackson CH, Parameshwar J, et al: Factori de risc pentru dezvoltarea şi progresia dislipidemiei după transplantul de inimă. Transplant 2003;73:1258-64.

Pflugfelder PW, Huff M, Oskalns R şi colab.: Terapia de scădere a colesterolului după transplantul de inimă: un studiu randomizat de 12 luni. J Heart Lung Transplant 1995;14:613-22.

Wenke K, Meiser B, Thiery J şi colab.: Simvastatina a început devreme după transplantul de inimă. Tiraj 2003;107:93-97.

Keogh A, Macdonald P, Kaan A, et al: Eficacitatea şi siguranţa pravastatinei vs simvastatin după transplantul cardiac.

J Heart Lung Transplant 2000;19:529-37.

Bonet LA, Martinez-Dolz L, Vives MA şi colab: Efectul de scădere a lipidelor al atorvastatinului în transplantul de inimă. Transplantation Proc 2002;34:179-181.

Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH şi colab.: Respingere celulară şi rata de progresie a vasculopatiei transplantului: un studiu cu ultrasunete intravascular în serie de 3 ani. J Heart Lung Transplant 2001;20:393-8.

Valantine H: vasculopatie alografă cardiacă după transplant de inimă: factori de risc şi management. J Transplant pulmonar de inimă. 2004 mai;23:S187-93.

Subramanian AK, Quinn TC, Kickler TS şi colab: Corelaţia infecţiei cu chlamydia pneumoniae şi severitatea arteriosclerozei grefei accelerate după transplantul cardiac. Transplant 2002;73:761-4.

Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P, şi colab: Funcţia pulmonară şi performanţa exerciţiului cardiopulmonar după transplantul cardiac: Influenţa vasculopatiei alografei cardiace. Chest 1999;116:332-9.

Aranda JM, Pauly DF, Kerensky RA şi colab.: Intervenţia coronariană percutanată versus terapia medicală pentru vasculopatia alografă coronariană. J Heart Lung Transplant 2002;21:860-6.

Schnetzler B, Drobinski G, Dorent R şi colab.: Rolul angioplastiei coronariene transluminale percutanate la beneficiarii de transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 2000;19:557-65.

Fang JC, Kinlay S, Beltrame J şi colab.: Efectul vitaminelor C şi E asupra progresiei arteriosclerozei asociate transplantului:

Un studiu randomizat. Lancet 2002;359:1108-13.

Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: Tratamentul cu simvastatină este asociat cu îmbunătăţirea funcţiei endoteliale coronariene şi cu scăderea activării citokinelor la pacienţi după transplantul cardiac. J Am Coll Cardiol 2001;38:814-8.

Doshi AA, Rogers J, Kern MJ şi colab.: Eficacitatea intervenţiei coronariene percutanate în vasculopatia alografă cardiacă. Am J Cardiol 2004;93:90-2.

Grise MA, Reilly JP, Tobis JM şi colab.: Radiaţii intracoronare pentru a trata restenoza în stent la şase pacienţi cu transplant cardiac. Catheter Cardiovasc Interv 2003;60:41-4.

Ono M, Michler RE: Chirurgie de bypass a arterei coronare cu bataie după transplantul de inimă ortotopic. J Card Surg 2003;18:545-9.

Aleksic I, Piotrowski JA, Kamler M, şi colab: Bypass arterial coronarian direct minim invaziv la un pacient cu transplant cardiac cu vasculpatie alografă. Ann Thorac Surg 2004;77: 1433-4.

Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, et al: Reptransplantation in 7290 primary transplant patients:

Un studiu multi-instituţional de 10 ani. J Heart Lung Transplant 2003;22:862-8.

Topkara VK, Dang NC, John R, et al: O experienţă de deceniu de retransplant cardiac la primitorii adulţi. J Heart Lung Transplant 2005;24:1745-50.

Sehgal V, Radhakrishnan J, Appel GB şi colab.: Insuficienţă renală progresivă după transplant cardiac: ciclosporină, lipide şi hipertensiune arterială. Am J Kidney Dis 1995;26:193-201.

Vossler MR, Ni H, Toy W, şi colab: Funcţia renală preoperatorie prezice dezvoltarea insuficienţei renale cronice după transplantul cardiac ortotopic. J Heart Lung Transplant 2002;21:874-81.

Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V şi colab.: Nefropatie în stadiu terminal asociată ciclosporinei după transplant cardiac: Incidenţă şi progresie. Transplantation 1997;63:664-8.

Van Gelder T, Balk AH, Zietse R şi colab.: Supravieţuirea receptorilor de transplant cardiac cu insuficienţă renală indusă de ciclosporină. Transplant Proc 1998;30:1122-3.

Satchithananda DK, Parameshwar J, Sharples L şi colab.: Incidenţa insuficienţei renale în stadiu terminal în 17 ani de transplant de inimă: o experienţă de centru unic. J Heart Lung Transplant 2002;21:651-7.

Baran DA, Galin ID, Sandler D şi colab.: Predictorii insuficienţei renale precoce la receptorii de transplant cardiac iniţiaţi pe tacrolimus. Transplant Proc 2002;34:1872-3.

Groetzner J, Meiser B, Landwehr P, şi colab: Micofenolat de mofetil şi sirolimus ca imunosupresie fără inhibitori de calcineurină pentru primitorii tardivi de transplant cardiac cu insuficienţă renală cronică. Transplant 2004;77:568-74.

Snell GI, Levvey BJ, Chin W, et al: Sirolimus permite recuperarea renală la primitorii de transplant pulmonar şi cardiac cu insuficienţă renală cronică. J Heart Lung Transplant 2002;21:540-6.

Frimat L, Villemot JP, Cormier L şi colab.: Tratamentul insuficienţei renale în stadiu terminal după transplantul cardiac. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2905-8.

Cardillo M, Rossini G, Scalamogna M, et al: Incidenţa tumorilor la pacienţii cu transplant de inimă: Raport al Registrului Programului de Transplant din Italia de Nord. Transplant Proc 2001;33:1840-3.

Jemec GBE, Holm EA: Cancer de piele nonmelanomic la pacienţii cu transplant de organe. Transplant 2003;75:253-7.

Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S şi colab.: Cancerul de piele la pacientii cu transplant de inimă: Analiza frecvenţei şi a factorilor de risc.

J Heart Lung Transplant 2000;19:249-55.

Gao SZ, Chaparro SV, Perlroth M şi colab.: Boală limfoproliferativă post-transplant la beneficiarii de transplant de inimă şi plămâni: 30 de ani de experienţă la Universitatea Stanford. J Heart Lung Transplant 2003;22:505-14.

Demers P, Moffatt S, Oyer PE şi colab: Rezultatele pe termen lung ale transplantului de inimă la pacienţii cu vârsta peste 60 de ani. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:224-31.

Zilz ND, Olson LJ, McGregor CG: Tratamentul tulburării limfoproliferative posttransplant cu anticorp monoclonal cd20 (rituximab) după transplant de inimă. J Heart Lung Transplant 2001;20:770-2.

McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL şi colab.: O sută de pacienţi cu dispozitivul de asistenţă pentru ventricul stâng Heartmate: concepte şi tehnologie în evoluţie. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:904-12.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ şi colab: Utilizarea pe termen lung a unui dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med 2001;345: 1435-43.

Oz M, Rose E, Levin H: Criterii de selecţie pentru plasarea dispozitivelor de asistenţă ventriculară stângă. Am Heart J 1995;129:173-7.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) 2005;112:154-235.

Ferguson JJ, 3rd, Cohen M, Freedman RJ, Jr, et al: Practica actuală a contrapulsării balonului intra-aortic: Rezultatele din Registrul de referinţă. J Am Coll Cardiol 2001;38: 1456-62.

Dang NC, Topkara VK, Mercando M, et al: Insuficienţa cardiacă dreaptă după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. J Heart Lung Transplant 2006;25:1-6.

Gorcsan J, 3rd, Murali S, Counihan PJ, et al: Performanţa ventriculară dreaptă şi rezerva contractilă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă: Evaluare prin relaţii presiune-zonă şi asociere cu rezultatul. Circulation 1996 15;94:3190-7.

Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira N şi colab.: Predictorii insuficienţei ventriculare drepte severe după inserarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng implantabil: Analiza a 245 de pacienţi. Tiraj 2002; 106:198-202.

Staniloae C, Dupuis J, White M, et al: Clearance-ul pulmonar redus al endotelinei în insuficienţa cardiacă congestivă: un marker al hipertensiunii pulmonare secundare. J Insuficienţă cardiacă 2004; 10:427-32.

Salzberg SP, Lachat ML, Von Harbou K şi colab.: Normalizarea rezistenţei vasculare pulmonare ridicate cu suport LVAD la candidaţii la transplant de inimă. Eur J Cardiothorac Surg 2005 Feb;27:222-5.

Topkara VK, Dang NC, Martens TP şi colab: Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pe termen scurt şi lung după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. J Heart Lung Transplant 2005;24: 2048-53.

Sun BC: Indicaţii pentru plasarea dispozitivului de asistenţă pe termen lung ca punte către transplant. Cardiol Clin. 2003 februarie;21(1):51-5.

Oz MC, Goldstein DJ, Pepino şi colab.: Scala de screening prezice pacienţii care primesc cu succes dispozitive implantabile de asistenţă ventriculară stângă pe termen lung. Circulation 1995;92 (Suppl):II 169-73.

Simon MA, Kormos RL, Murali S, et al: Recuperarea miocardică folosind dispozitive de asistenţă ventriculară: Prevalenţă, caracteristici clinice şi rezultate. Tiraj 2005;112:32-60.

Rao V, Oz MC, Flannery MA şi colab: Scala de screening revizuită pentru a prezice supravieţuirea după inserarea unui dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:855-62.

Rao V, Slater JP, Edwards NM şi colab.: Managementul chirurgical al bolii valvulare la pacienţii care necesită sprijin pentru dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă. Ann Thor Surg 2001;71:1448-53.

Ziv O, Dizon J, Thosani A, et al: Efectele terapiei cu dispozitive de asistenţă ventriculară stângă asupra aritmiilor ventriculare. J Am Coll Cardiol. 3 mai 2005;45(9):1428-34.

Chou NK, Chi NH, Ko WJ şi colab.: Oxigenarea membranei extracorporale pentru insuficienţa alogrefei cardiace perioperatorii. ASAIO J 2006;52:100-03.

Noon GP, Ball JW, Short HD: Suport ventricular centrifugal Bio-Medicus pentru insuficienţa cardiacă postcardiotomie: O revizuire a 129 de cazuri. Ann Thorac Surg 61:291-5, 1996.

Chen YS, Yu HY, Huang SC şi colab.: Experienţa şi rezultatul oxigenării membranei extracorporale în tratarea miocarditei fulminante cu şoc: Ce suport mecanic ar trebui luat în considerare mai întâi? J Heart Lung Transplant 2005;24:81-7.

Samuels LE, Holmes EC, Garwood P şi colab.: Experienţa iniţială cu sistemul de asistenţă ventriculară Abiomed AB5000. Ann Thorac Surg 2005;80:309-12.

Farrar DJ, Hill JD, Pennington DG şi colab: Comparaţie preoperatorie şi postoperatorie a pacienţilor cu suport univentricular şi biventricular cu dispozitivul de asistenţă ventriculară Thoratec ca punte către transplantul cardiac. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:202-9.

McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC şi colab: Experienţă clinică cu 111 dispozitive de asistenţă ventriculară Thoratec. Ann Thorac Surg 1999;67:1233-9.

Farrar DJ, Buck KE, Couter JH şi colab.: Driver biventricular pneumatic portabil pentru dispozitivul de asistenţă ventriculară Thoratec. ASAIO J 1997;43:M631-4.

Reichenbach SH, Farrar DJ, Hill JD: Un dispozitiv versatil de asistenţă ventriculară intracorporeală bazat pe sistemul Thoratec VAD. Ann Thorac Surg 2001;71(Suppl):S171-5.

Poirier VL: Sistemul de asistenţă pentru ventricul stâng HeartMate: rezultate clinice la nivel mondial. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 11 (Supliment): S39-44.

McCarthy PM: Dispozitiv de asistenţă pentru ventricul stâng implantabil HeartMate: punte către transplant şi aplicaţii viitoare. Ann Thorac Surg 1995;59 (Supliment):S46-51.

Joyce DL, Southard RE, Torre-Amione G şi colab.: Impactul sensibilizării umorale mediată de dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă (LVAD) asupra rezultatelor post-transplant. J Heart Lung Transplant 2005;24:2054-9.

Shinn JA: Dispozitive implantabile de asistenţă ventriculară stângă.

J Cardiovasc Nurs 2005;20(Suppl):S22-30.

Dowling RD, Park SJ, Pagani FD şi colab.: Îmbunătăţirile designului HeartMate VE LVAS şi impactul acestuia asupra fiabilităţii dispozitivului. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:958-63.

Portner P, Jansen P, Oyer P şi colab.: Rezultate îmbunătăţite cu un sistem implantabil de asistenţă ventriculară stângă: un studiu multicentric. Ann Thorac Surg 2001;71:205-9.

Dagenais F, Portner PM, Robbins RC şi colab: The Novacor left ventricular assist system: Clinical experience from the Novacor registry. J Card Surg 2001;16:267-71.

Mussivand T, Hetzer R, Vitali E şi colab: Rezultate clinice cu o conductă de intrare ePTFE pentru suport circulator mecanic.

J Heart Lung Transplant 2004;23:1366-70

Kalya AV, Tector AJ, Crouch JD: Comparaţie între dispozitivele electrice de asistenţă ventriculare stângi ventilate Novacor şi HeartMate într-o singură instituţie. J Heart Lung Transplant 2005;24:1973-5.

El-Banayosy A, Arusogulu L, Kizner L, et al: Experienţa preliminară cu dispozitivul de asistenţă ventriculară stângă LionHeart la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiu terminal. Ann Thorac Surg 2003; 75:1469-75.

Delgado R, Bergheim M: HeartMate II dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă: un nou dispozitiv pentru insuficienţă cardiacă avansată. Expert Rev Med Devices 2005;2:529-32.

Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, şi colab.: Utilizarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă Flowmaker (Jarvik 2000) pentru terapia destinaţiei şi trecerea la transplant. Cardiologie 2004; 101(1-3):111-6.

DeBakey ME, Teitel ER: Utilizarea MicroMed DeBakey VAD pentru tratamentul insuficienţei cardiace în stadiu terminal. Expert Rev Med Devices 2005;2:137-40.

Schmid C, Tjan TD, Etz C şi colab: Prima experienţă clinică cu dispozitivul Incor de asistenţă ventriculară stângă. J Heart Lung Transplant 2005;24:1188-94.

Bourque K, Gernes DB, loree HM şi colab.: HeartMate III: Design de pompă pentru un LVAD centrifugal cu un rotor levitat magnetic. ASAIO J 2001;47:401-5.

Copeland JG, Smith RG, Arabia FA şi colab., pentru CardioWest Total Artificial Heart Investigators: Înlocuirea cardiacă cu o inimă artificială totală ca punte către transplant. N Engl J Med 2004;351:859-67.

Samuels L, Entwistle J, Holmes E, et al: Utilizarea inimii de înlocuire AbioCor ca terapie de destinaţie pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal cu hipertensiune pulmonară ireversibilă. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128:643-5.

Pitsis AA, Dardas P, Mezilis N şi colab.: Dispozitiv de asistenţă temporară pentru insuficienţa cardiacă postcardiotomie. Ann Thorac Surg 2004; 77:1431-3.

Wasler A, Radovancevic B, Fruhwald F şi colab: Prima utilizare a sistemului de recuperare cardiacă Cancion la un om. ASAIO J 2003; 49:136-8.

Garatti A, Colombo T, Russo C şi colab: Aplicaţii diferite pentru suport mecanic ventricular stâng cu pompa de sânge microaxială Impella Recover 100. J Heart Lung Transplant 2005; 24:481-5.

Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS şi colab.: Terapie de destinaţie pe termen lung cu dispozitivul de asistenţă pentru ventricul stâng Heartmate XVE: Rezultate îmbunătăţite de la studiul REMATCH. CHF 2005;11:133-38.

Dang NC, Topkara VK, Mercando M, et al: Insuficienţa cardiacă dreaptă după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă cronică. J Heart Lung Transplant 2006; 25:1-6.

Deng MC, Edwards LB, Hertz MI şi colab.: Baza de date a dispozitivelor de sprijin circulator mecanic a Societăţii Internaţionale pentru Transplantul Inimii şi Plămânilor: al treilea raport anual - 2005. J Heart Lung Transplant 2005;24:1182-7.

Lazar RM, Shapiro PA, Jaski BE, et al: Evenimente neurologice în timpul suportului circulator mecanic pe termen lung pentru insuficienţa cardiacă: Evaluarea randomizată a asistenţei mecanice pentru tratamentul insuficienţei cardiace congestive (REMATCH) Experienţă. Tiraj 2004;109:2423-27.

Jaski BE, Miller D, Hoagland P, et al: Evaluarea insuficienţei cardiace recurente asociate cu disfuncţia dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. J Heart Lung Transplant 2005;24:2060-7.

Xydas S, Rosen RS, Ng C şi colab.: Descărcarea mecanică duce la recuperare ecocardiografică, electrocardiografică, neurohormonală şi histologică. J Heart Lung Transplant 2006;25:7-15.

Young JB: Vindecarea inimii cu terapia cu dispozitiv de asistare ventriculară: Mecanisme de recuperare cardiacă. Ann Thorac Surg 2001;71:S210-19.

Birks EJ, Hall JL, Barton PJR şi colab: Modificări ale profilului genelor în proteinele citoscheletice în timpul recuperării clinice după suportul dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă. Tiraj 2005;112: I57-I64.

Margulies KB, Matiwala S, Cornejo C şi colab.: Mesaje mixte: modele de transcripţie în eşecul şi recuperarea miocardului uman. Circulation Res 2005;96:592-8

Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, et al: Incidenţa scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 1998;98:2383-89.

Hetzer R, Muller JH, Weng Y, et al: Bridging-to-recovery. Ann Thorac Surg. 2001;71(Suppl):S109-13.

Dandel M, Weng Y, Siniawski H, et al: Rezultate pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică după înţărcare de la dispozitivele de asistenţă ventriculară stângă. Tiraj 2005; 112: I37-45.

Simon MA, Kormos RL, Murali S, et al: Recuperarea miocardică folosind dispozitive de asistenţă ventriculară: Prevalenţă, caracteristici clinice şi rezultate. Tiraj 2005;112:I32-6.

Gorcsan J 3rd, Severyn D, Murali S, et al: Evaluarea noninvazivă a recuperării miocardice pe dispozitivul de asistenţă cronică a ventriculului stâng: Rezultatele asociate cu îndepărtarea cu succes a dispozitivului. J Heart Lung Transplant 2003;22:1304-13.

Hon JKF, Yacoub MH: Podul către recuperare cu utilizarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă şi Clenbuterol. Ann Thorac Surg 2003;75:S36-41.

Barton PJR, Felkin LE, Birks EJ şi colab.: Expresia genei miocardică a factorului de creştere asemănător insulinei-i în timpul recuperării de la insuficienţa cardiacă după dispozitivul combinat de asistenţă ventriculară stângă şi terapia cu clenbuterol. Tiraj 2005;112: I46-50.

Oz MC, Gelijns AC, Miller L şi colab.: Dispozitive de asistenţă ventriculară stângă ca terapie permanentă a insuficienţei cardiace: preţul progresului. Ann Surg 2003;238:577-83

Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, şi colab: Dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă ca destinaţie pentru pacienţii care urmează terapie inotropă intravenoasă: O analiză de subgrup din REMATCH (Evaluarea aleatorie a asistenţei mecanice în tratamentul insuficienţei cardiace cronice). Tiraj 2004; 110:975-81.

SECȚIUNEA 4

Aritmii/Tulburări de conducere

Capitolul 19

Farmacologia clinică a medicamentelor antiaritmice

Raymond L. Woosley şi Farshad Shirazi

CUPRINS CAPITOLUL

Chinidina 434

Procainamidă 436

Disopiramida 437

Lidocaina 437

Mexiletina 439

Propafenona 439

Flecainidă 440 Sotalol 440 Amiodarona 441 Ibutilidă 442 Dofetilidă 442 Adenozină 442

Medicamentele antiaritmice au fost dezvoltate cu aşteptarea ca acestea să prelungească şi să îmbunătăţească viaţa pentru mulţi pacienţi cu boli cardiovasculare şi pentru cei cu antecedente de aritmii care pun viaţa în pericol. Utilitatea lor, totuşi, a fost limitată de ineficacitate şi/sau toxicitate. În studiile de mortalitate, beneficiul nu a fost demonstrat în mod clar şi s-au observat rate de mortalitate înrăutăţite cu mai multe medicamente. Prin urmare, trebuie avut grijă în a decide modul de tratament sau, de fapt, dacă trebuie tratat sau nu deloc. Utilizarea medicamentelor antiaritmice a fost modificată dramatic de constatările Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).1 Acest studiu de referinţă a fost conceput pentru a testa ipoteza că suprimarea aritmiilor ventriculare asimptomatice la pacienţii cu infarct miocardic recent ar reduce ratele mortalităţii prin stop cardiac şi/sau moarte subită. În 1989, CAST a fost întrerupt de Comitetul pentru Siguranţă şi Monitorizare a Datelor, iar braţele de encainidă şi flecainidă au fost îndepărtate deoarece s-a constatat că cresc rata mortalităţii de două până la trei ori. Odată cu pierderea încrederii în medicamentele care blochează canalele de sodiu, atenţia s-a îndreptat către medicamente precum amiodarona care prelungesc refractaritatea cardiacă. Deşi aceste medicamente sunt eficiente în controlul aritmiilor simptomatice, efectele lor asupra ratei mortalităţii au fost neclare, dar sunt probabil neutre.2,3 Cealaltă dezvoltare în tratamentul aritmiilor

ventriculare grave a fost defibrilatorul cardioverter intern automat. Studiul care a comparat medicamentele antiaritmice cu astfel de dispozitive, Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID), a constatat că dispozitivul are o îmbunătăţire mai mare a ratei mortalităţii.4,5 Cu toate acestea, mulţi pacienţi cu dispozitive continuă să necesite tratament cu medicamente antiaritmice, iar interacţiunile (atât de dorit, cât şi nedorite) dintre medicamente şi dispozitive au fost documentate. În general, medicamentele care blochează canalele de sodiu pot creşte pragurile de stimulare şi defibrilare, iar medicamentele care prelungesc refractaritatea, medicamentele care blochează canalele de potasiu, scad pragul de defibrilare.6,7

Medicamentele antiaritmice sunt adesea clasificate în funcţie de efectele lor electrofiziologice.8 Schema cel mai des folosită a fost propusă iniţial de Vaughan Williams ca o clasificare a acţiunilor medicamentoase care ar trebui să fie antiaritmice.8 Din cauza limitărilor clasificării Vaughan Williams, a fost propusă o altă abordare,9 numită gambit sicilian. Acest sistem de clasificare se bazează pe efectele diferenţiale ale medicamentelor antiaritmice asupra (1) canalelor, (2) receptorilor şi (3) pompelor transmembranare. Gruparea se bazează în primul rând pe acţiunea predominantă a medicamentelor, dar ia în considerare şi celelalte acţiuni auxiliare care pot fi relevante clinic. Figura 19-1 este o combinaţie a gambitului sicilian şi a clasificării Vaughan Williams şi include o comparaţie a efectelor clinice ale acestora şi a modificărilor ECG. De exemplu, chinidina, un medicament de clasă IA, este un antagonist al canalului de sodiu cu abilităţi de a bloca canalele de potasiu şi de a antagoniza acetilcolina şi catecolaminele la receptorii colinergici şi respectiv a-adrenergici. Atunci când aceste informaţii sunt combinate cu o înţelegere a rolului electrofiziologic al acestor acţiuni, se pot prezice efectele care pot apărea in vivo. În acest caz, ne-am aştepta la o încetinire a conducerii, crescută

ACȚIUNI MEDICAMENTE ANTIARITMICE

RECEPTORII

o

p ACh Ado

Efecte clinice

LVFX E Cardiac

Modificări ECG

Potența relativă antagonistă

L = Scăzut

M = Moderat

H = ridicat

A = Agonist

A = Agonist / Antagonist

Figura 19-1 (vezi, de asemenea, Placa de culoare 19-1). Aceasta este o modificare a sistemului sicilian de clasificare a medicamentelor şi

include desemnarea de către sistemul Vaughan Williams. Blocanţii canalelor de sodiu sunt subdivizaţi în subgrupele A, B şi C pe baza potenţei lor relative. Ţintele medicamentelor antiaritmice sunt enumerate în partea de sus în coloane. Aceste ţinte sunt canalele ionice — sodiu, calciu şi potasiu — şi receptorii — a-adrenergici, Ş-adrenergici, colinergici (ACh) şi adenozinergici (Ado). Următoarele coloane arată o comparaţie a acţiunilor clinice ale medicamentelor, inclusiv potenţialul proaritmic (Proarrhy), efectul asupra funcţiei ventriculare stângi (LV FX), efectele asupra ritmului cardiac (Frecvenţa cardiacă) şi potenţialul de reacţii adverse suplimentare cardiace (Extra Cardiac). Urmările electrocardiografice indică modificările (la culoare) care sunt cauzate de dozele uzuale ale medicamentului: intervalul PR (albastru), intervalul QRS (roşu) şi intervalul QT (verde). Medicamentele sunt enumerate în rânduri cu numele lor de marcă afişate în paranteze. Simbolurile din tabel indică potenţa relativă a medicamentelor ca agonişti sau antagonişti. Triunghiul solid indică efectele bifazice ale bretiliumului de a elibera iniţial norepinefrina şi de a acţiona ca agonist şi, ulterior, de a bloca eliberarea ulterioară şi de a acţiona ca un antagonist al tonusului adrenergic. Numărul de săgeţi şi direcţiile acestora indică magnitudinea şi, respectiv, direcţia efectului medicamentelor asupra ritmului cardiac şi a funcţiei ventriculare stângi (adică, inotropia).

durata potenţialului de acţiune (APD) (şi refractaritatea) şi vasodilataţia care rezultă din aceste trei acţiuni ale chinidinei.

Acest capitol trece în revistă farmacologia clinică a medicamentelor antiaritmice disponibile în prezent, cu excepţia digoxinei, antagoniştilor receptorilor Ş şi blocanţilor canalelor de calciu, care sunt abordate în alte capitole. Medicamentele reapar în aceeaşi ordine ca cele enumerate în Figura 19-1, o versiune modificată a clasificării gambitului sicilian. O înţelegere a principiilor farmacologice clinice este esenţială atunci când se prescriu medicamente care au indici terapeutici înguşti, cum ar fi medicamentele antiaritmice (vezi Anexa 1 pentru o discuţie despre farmacologia clinică şi rezumatele tabelare ale farmacocineticii, dozării şi concentraţiilor plasmatice ale agenţilor antiaritmici analizaţi în acest capitol). Individualizarea dozelor şi monitorizării nivelului plasmatic au devenit standard cu aceste medicamente, dar este important de subliniat faptul că există mulţi factori, cum ar fi clearance-ul chiral şi metaboliţii activi, care creează variabilitate în relaţia dintre concentraţiile plasmatice şi acţiunea medicamentului.

CHINIDINA

Doza eficientă de chinidină variază în funcţie de indivizi din cauza mai multor factori. Deşi sulfatul de chinidină este de obicei administrat la fiecare 6 ore, există diferenţe interindividuale mari în timpul său de înjumătăţire prin eliminare, care variază de la 3 la 19

ore.11 Legarea proteinelor plasmatice variază, de asemenea, foarte mult, variind de la 50% la 95%.11 Biodisponibilitatea orală este de aproximativ 70%, iar clearance-ul după administrare orală variază de la 402000 ml/minut. Chinidina este inactivată sau eliminată atât prin metabolizare hepatică (50% până la 90%), cât şi prin eliminare renală (10% până la 30%). Mai mulţi metaboliţi potenţial activi sunt formaţi în cantităţi care variază de la un indivizi,12 dar pentru majoritatea, rolul lor clinic nu a fost determinat. Sa demonstrat că unul dintre metaboliţii chinidinei, 3-hidroxichinidina, posedă activitate antiaritmică atunci când este administrat la om.12 Datele experimentale indică o anumită contribuţie a metaboliţilor chinidinei la acţiunea sa antiaritmică.13-15.

Prelungirea marcată a intervalului QT a fost observată la unii pacienţi care au primit doze mici sau obişnuite de chinidină, iar riscul de torsada vârfurilor este semnificativ crescut. Această aritmie poate fi responsabilă pentru majoritatea cazurilor de sincopă cu chinidină, care apare la 5% până la 10% dintre pacienţi în primele zile de tratament cu chinidină şi pentru moartea subită indusă de chinidină. de Drici şi colegii săi, dihidrotestosteronul a redus sensibilitatea la efectele chinidinei asupra intervalului QT la animale.18 Acest studiu18 şi studiile ulterioare,19,20, în care femeile s-au dovedit a fi mai sensibile la efectele chinidinei asupra intervalului QT, oferă dovezi că hormonii sexuali au efecte directe asupra ţesutului cardiac, care pot fi responsabili pentru diferenţa de incidenţă a punctelor QT în intervalul QT2 în baza bărbaţilor1 şi în intervalul QT. iar femeile.17,22

Pentru pacienţii care dezvoltă torsada vârfurilor, tratamentul cu stimulare sau izoproterenol este foarte eficient. Injecţia cu sulfat de magneziu (2 g IV bolus cu 2 până la 4 g repetate o dată, dacă este necesar) este adesea recomandată ca terapie iniţială pentru torsada vârfurilor, deşi nu sunt disponibile studii controlate. Aceste măsuri ar trebui să includă şi corectarea hipokaliemiei (la niveluri > 4,0 mEq/L). Din punct de vedere clinic, este esenţial să se distingă torsada vârfurilor de tahicardia ventriculară polimorfă care apare în cadrul unui interval QT normal, deoarece aceasta din urmă trebuie tratată cu medicamente antiaritmice anestezice locale şi poate fi agravată de tratamentul de mai sus pentru torsada vârfurilor.

Deoarece chinidina acţionează prin blocarea a-adrenergică pentru a produce vasodilataţie23, poate apărea hipotensiune arterială, în special la pacienţii cărora li se administrează concomitent nitraţi sau alte vasodilatatoare. Alte reacţii adverse includ o incidenţă ridicată a diareei şi vărsăturilor, tinitus la niveluri plasmatice ridicate, trombocitopenie rară24 şi, în cazuri neobişnuite, blocaj de conducere la pacienţii cu boală existentă a sistemului de conducere25. rate.23 Aceasta rezultă dintr-o uşoară reducere a frecvenţei flutterului şi îmbunătăţirea conducerii nodale AV datorită efectelor anticolinergice ale chinidinei. Acest lucru permite conducerea 1:1 prin nodul AV, adesea la 200 până la 250 de bătăi pe minut. Acest lucru poate fi deosebit de îngrijorător pentru pacienţii care primesc alte medicamente care cresc timpul de conducere prin nodul AV, cum ar fi agoniştii Ş-adrenergici.

Individualizarea dozei

Terapia cu chinidină (sub formă de sulfat) este de obicei inițiată cu o doză orală de 200 mg la fiecare 6 ore, iar doza este titrată la fiecare 3 sau mai multe zile. Pacienții vârstnici necesită adesea doze mai mici de chinidină din cauza clearance-ului și volumului de distribuție redus.

Chinidina este disponibilă comercial în cel puțin trei forme diferite: sulfat de chinidină, gluconat și poligalacturonat. Deoarece conținutul de chinidină variază între acestea la 83%, 62% și, respectiv, 60%, necesitatea ajustării dozei trebuie luată în considerare dacă o formă este înlocuită cu alta. Doza de obicei eficientă de sulfat de chinidină variază între 800 și 2400 mg/zi, doza unică maximă recomandată fiind de 600 mg. Deoarece timpul de înjumătățire variază de la 3 la 19 ore, trebuie să așteptați 4 zile între creșterile dozelor pentru a preveni acumularea neașteptată a medicamentului. Intervalul concentrațiilor plasmatice terapeutice măsurate folosind teste care diferențiază chinidina de metaboliții săi este de 0,7 până la 5,5 mcg/mL.26,27 Creșterea rapidă a dozei de chinidină a fost utilizată pentru a converti fibrilația atrială, dar această terapie nu mai este recomandată din cauza toxicității inacceptabile.

Terapia intravenoasă cu chinidină este de obicei evitată dacă alternativele sunt fezabile. Vasodilatația și hipotensiunea arterială rezultă din blocarea adrenergică indusă de chinidină. Dacă chinidina este administrată intravenos (sub formă de gluconat de chinidină), trebuie monitorizată tensiunea arterială a pacientului, iar viteza de perfuzie nu trebuie să fie mai mare de 16 mg/minut. Perfuzia trebuie întreruptă dacă se observă hipotensiune arterială sau QRS este prelungit cu mai mult de 30%.

Modificarea dozei în statele de boală

Nu este de obicei necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu boală renală sau hepatică,28,29 deși datorită scăderii legării proteinelor la pacienții cu insuficiență hepatică, concentrația plasmatică totală mai mică decât de obicei poate produce toxicitate. cu toate acestea, deoarece intervalul obișnuit de doze eficiente este larg, doza pentru acești pacienți nu este semnificativ diferită. Pacienții cu eliminare rapidă a chinidinei pot necesita doze mai mari (până la 600 mg la fiecare 6 ore). Acest lucru se datorează adesea inducerii metabolismului hepatic cauzată de alte medicamente.

Pacienților cu sindrom QT congenital lung, hipokaliemie sau antecedente de torsada vârfurilor31 nu ar trebui să li se administreze chinidină din cauza riscului crescut pentru această formă de eveniment proaritmic. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, problemele asociate cu utilizarea chinidinei sunt proaritmia și toxicitatea digitalei (fie digitoxină, fie digoxină). Utilizarea prudentă a chinidinei la persoanele care iau digitalică necesită ca (1) titrarea să înceapă la o doză redusă; (2) doza oricărei glicozide cardiace care este administrată concomitent să fie redusă; și (3) nivelurile plasmatice ale electroliților, în special potasiul, să fie menținute peste 4 mEq/L.

Deși chinidina posedă unele efecte inotrope negative directe, acestea sunt de obicei contracarate de efectul său vasodilatator; prin urmare, chinidina orală este bine tolerată

hemodinamic atunci când este administrată la doze care produc concentraţii plasmatice obişnuite, chiar şi la pacienţii cu funcţie ventriculară redusă.32 Într-un studiu pe mai mult de 650 de pacienţi, dintre care 35% au avut insuficienţă cardiacă congestivă, terapia cu chinidină nu a dus la inducerea sau agravarea insuficienţei cardiace congestive25. este proaritmia, cu torsada vârfurilor indusă de chinidină fiind potenţată în cazul bradicardiei şi a unor niveluri serice scăzute de magneziu sau potasiu.33,34.

Interacţiuni medicamentoase

Metabolismul chinidinei este inhibat de cimetidină35 şi indus de fenitoină, fenobarbital36 şi rifampicină24, agenţii din urmă conducând la concentraţii reduse, adesea subterapeutice, de chinidină. Toxicitatea clinică a digoxinei a fost descrisă la 20% până la 40% dintre pacienţii cărora li se administrează chinidină şi digoxină concomitent.35 Amploarea acestei interacţiuni depinde de doza de chinidină, iar la unii pacienţi poate să nu apară până când doza este crescută la niveluri mai mari.37,38 Creşterea nivelului de digoxină apare la prima doză de quinidină; prin urmare, se sugerează ca doza de digoxină să fie redusă la jumătate atunci când se iniţiază terapia cu chinidină. O interacţiune similară a fost raportată pentru chinidină şi digitoxină.

Chinidina este un inhibitor puternic al citocromului hepatic P450 (CYP) specific metabolizării debrizochinei (CYP2D6),39,40, deşi nu este metabolizată de această izoenzimă specifică CYP41,42. Astfel, poate interfera cu biotransformarea şi acţiunile agenţilor farmacologici care sunt dependenţi de acest metabolism, care includ propafeninonă, mecrom, propafencyto, flecainidă, metoprolol, timolol, sparteină şi bufuralol.43 Chinidina agravează blocajul neuromuscular la pacienţii cu miastenie gravis44 şi poate prelungi efectele succinilcolinei.45

PROCAINAMIDA

Procainamida este absorbită rapid şi este 100% biodisponibilă oral. Aproximativ 15% din procainamidă se leagă de proteinele serice. Timpul scurt de înjumătăţire al eliminării procainamidei de 2 până la 4 ore la pacienţii cu funcţie renală normală necesită dozarea la fiecare 3 până la 6 ore. Dozarea la fiecare 6, 8 sau 12 ore este posibilă cu preparatele cu eliberare susţinută, iar frecvenţa depinde de formulare. Formulările variate şi cerinţele lor de dozare foarte diferite creează adesea confuzie şi pot duce la greşeli periculoase de dozare.

Puţin mai mult de jumătate din populaţia generală sunt acetilatori rapidi fenotipici ai procainamidei şi o convertesc rapid în N-acetilprocainamidă (NAPA), un metabolit cu acţiune antiaritmică pură de clasa III.46 Aşa cum ar fi de aşteptat, totuşi, răspunsul la un agent nu prezice răspunsul la celălalt. Când fiecare este administrat ca agent unic, concentraţia plasmatică eficientă de obicei este de 4 până la 8 mcg/ml pentru procainamidă şi 7 până la 15 mcg/ml pentru NAPA.46 În timpul terapiei orale cu procainamidă, ambii agenţi sunt prezenţi în cantităţi variabile şi nu există nicio modalitate de a determina cu uşurinţă contribuţia NAPA la suprimarea aritmiei în aceste condiţii. În consecinţă, utilitatea

măsurării nivelurilor plasmatice de procainamidă în timpul terapiei cronice este limitată din cauza acestei conversii hepatice variabile în NAPA. Monitorizarea concentraţiilor plasmatice pentru determinarea conformităţii sau prevenirea toxicităţii este fezabilă şi recomandată (vezi mai târziu).

Individualizarea dozei

Procainamida este disponibilă pentru uz intravenos sau oral. Cu funcţie renală şi cardiacă normală, doza iniţială recomandată de întreţinere orală este de 50 mg/kg/zi. Este necesară administrarea frecventă pentru procainamidă orală, care este incomod şi îngreunează complianţa. Sunt disponibile forme de procainamidă cu eliberare susţinută, care permit dozarea la fiecare 6, 8 sau 12 ore, în funcţie de formulare. În timpul terapiei cronice, nivelurile de NAPA se pot acumula la niveluri eficiente sau toxice la unii indivizi, ducând la atingerea efectului farmacologic maxim mult timp după momentul în care procainamida a atins starea de echilibru.46,47 Prin urmare, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de 2 până la 4 ore pentru procainamidă poate induce în eroare ca predictor al timpului de apariţie a acţiunii farmacologice stabile. Astfel, doza trebuie iniţiată la niveluri conservatoare, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenţie până când atât procainamida, cât şi metabolitul său au atins starea de echilibru. Pacienţii cu tahicardie ventriculară pot avea nevoie de doze mai mari46 pentru prevenirea inducerii aritmiei prin stimulare programată48, deşi astfel de doze conduc adesea la efecte adverse. Deoarece efectele electrofiziologice ale procainamidei şi NAPA sunt destul de diferite, monitorizarea pacienţilor cărora li se administrează procainamidă ar trebui să includă la un moment dat măsurarea concentraţiilor plasmatice ale ambilor agenţi pentru a determina concentraţiile lor relative. Pacienţii care sunt acetilatori rapidi sau care au funcţia renală afectată au, de obicei, concentraţii plasmatice de NAPA mai mari decât procainamidă la starea de echilibru. Aceşti indivizi trebuie monitorizaţi pentru acumularea excesivă de NAPA în timpul titrarii dozei pentru a menţine nivelurile plasmatice ale NAPA sub 20 mcg/ml. Practica utilizării sumei concentraţiei plasmatice de procainamidă şi NAPA nu este recomandată.

Atunci când este administrată intravenos, procainamida poate fi administrată sub formă de perfuzie de încărcare constantă de 25 de minute de 275 mcg/min/kg greutate corporală sau într-o serie de doze (100 mg eliberate în 3 minute) administrate la fiecare 5 minute, până la o doză totală de 1 g. extinzându-se, se poate administra apoi o perfuzie intravenoasă de întreţinere de 20 până la 60 mcg/kg/min. În laboratorul de electrofiziologie au fost administrate perfuzii cu încărcare mai mare şi mai rapidă de 1 g timp de 15 până la 20 de minute pentru a preveni inducerea tahicardiei ventriculare prin stimularea ventriculară programată. O a doua perfuzie de încărcare de 0,5 până la 1 g a fost administrată în unele cazuri în care o perfuzie de încărcare iniţială a fost bine tolerată, dar ineficientă. Aceste doze mari sunt însoţite de o incidenţă mai mare a hipotensiunii arteriale şi a tulburărilor de conducere şi adesea duc la atingerea unei concentraţii plasmatice inacceptabil de ridicate.

Modificarea dozei în statele de boală

Cu disfuncţie renală sau cu un debit cardiac scăzut, atât procainamida cât şi NAPA în doze uzuale se pot acumula la niveluri potenţial toxice şi doza trebuie redusă.51 Nivelurile plasmatice crescute de procainamidă şi/sau NAPA pot apărea în cazul insuficienţei cardiace congestive din cauza scăderii excreţiei urinare şi a hidrolizei procainamidei52. bolusul nu a evidenţiat nicio diferenţă în volumul de distribuţie, clearance-ul, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare, fracţiunea medicamentoasă nelegată şi concentraţiile maxime de procainamidă între pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi indivizi normali.

Interacţiuni medicamentoase

Spre deosebire de chinidină, procainamida nu provoacă o creştere a nivelului de digoxină. Există puţine rapoarte de interacţiuni între procainamidă şi alte medicamente. Clearance-ul său este redus cu 30% până la 50% de cimetidină, care blochează secreţia tubulară renală a procainamidei.54,55 O competiţie similară a fost găsită între procainamidă şi metabolitul său predominant, NAPA.56 Ranitidina afectează farmacocinetica procainamidei prin reducerea atât a clearance-ului renal, cât şi a absorbţiei sale, cel din urmă cu %2314. 24%, în funcţie de doză.57

DISOPIRAMIDĂ

Biodisponibilitatea orală a disopiramidei este de 80% până la 90%.58 Timpul de înjumătăţire al eliminării, de obicei de 6 până la 8 ore, este prelungit până la 15 ore la pacienţii cardiaci.59 Aproximativ jumătate din compus este eliminat de rinichi nemodificat, iar restul ca metabolit activ, rezultat din complexul hepatic de legare a N-disopyramidei cu proteină. 20% până la 50% din disopiramidă se leagă de proteinele plasmatice. Pentru majoritatea medicamentelor, procentul legat de proteinele plasmatice este o constantă în intervalul obişnuit de concentraţii terapeutice. Saturaţia situsurilor de legare a disopiramidei de pe proteinele plasmatice la doze obişnuite înseamnă că există creşteri disproporţionate ale nivelurilor de medicament liber în plasmă în comparaţie cu mărimea creşterii dozei.61

Individualizarea dozei

Dozele de încărcare nu sunt recomandate cu disopiramidă din cauza legării proteinelor saturabile. Doza de obicei eficientă pentru disopiramidă este de 100 până la 400 mg de trei până la patru ori pe zi, până la o doză maximă de 800 mg pe zi. Terapia trebuie titrată, începând cu doze mici (100 mg de trei ori pe zi) şi lăsând timp suficient (2 până la 4 zile) pentru atingerea echilibrului la starea de echilibru.

Deşi fluctuaţiile rapide ale concentraţiei plasmatice sunt nedorite, ele sunt dificil de evitat din cauza legării disopiramidei la proteinele saturabile. Forma cu eliberare controlată a disopiramidei poate fi utilă în reducerea efectelor adverse prin scăderea fluctuaţiilor concentraţiei disopiramidei libere în plasmă.62 Din cauza legării proteinelor saturabile,63 intervalul terapeutic general acceptat pentru disopiramidei totale în plasmă de 2 până la 5 mcg/ml nu trebuie să se bazeze strict pe. Deşi s-a recomandat monitorizarea concentraţiilor

plasmatice ale disopiramidei libere64, gama de concentraţii asociate cu supresia aritmiei nu a fost clar delimitată şi se suprapune cu cea care provoacă efecte adverse.

Modificarea dozei în statele de boală

Răspunsul pacientului la disopiramidă trebuie monitorizat îndeaproape după infarctul miocardic acut deoarece atât absorbţia, cât şi eliminarea disopiramidei sunt scăzute în acest moment65. Disopiramida este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă cardiacă necompensată deoarece poate agrava insuficienţa.66 Doza iniţială de disopiramidă trebuie redusă la 50 până la 100 mg la fiecare 12 ore la pacienţii cu insuficienţă renală67 sau funcţie hepatică scăzută.68

Interacţiuni medicamentoase

Disopiramida nu creşte nivelurile de digoxină69, iar efectele warfarinei nu sunt potenţate de disopiramidă.70 Fenitoina, rifampicina şi fenobarbitalul induc metabolismul hepatic (mediat CYP3A4)71 al disopiramidei, crescând astfel eliminarea acesteia şi ducând potenţial la pierderea efectului depresionar al miocardiohimic semnificativ. rezultă din administrarea combinată de disopiramide cu Ş-adrenergici sau antagonişti ai canalelor de calciu şi trebuie evitată la pacienţii cu afectare a funcţiei ventriculare.73

LIDOCAINA

Lidocaina administrată pe cale orală este bine absorbită, dar are o biodisponibilitate orală slabă, deoarece suferă un metabolism hepatic extins de prim pasaj. Clearance-ul lidocainei este bine aproximat prin măsurarea fluxului sanguin hepatic.74,75 Cei doi metaboliţi dezetil, care sunt excretaţi de rinichi, au o potenţă antiaritmică mai mică decât medicamentul părinte şi pot contribui la producerea reacţiilor adverse la nivelul sistemului nervos central care apar cu lidocaina76,77. model farmacocinetic bicompartimentar.78 Deoarece activitatea antiaritmică este corelată cu concentraţia de lidocaină în compartimentul central şi pentru că timpul de înjumătăţire al distribuţiei în afara acestui compartiment este rapid (8 minute), trebuie utilizate regimuri care includ o serie de doze de încărcare multiple şi o perfuzie de întreţinere pentru a obţine şi menţine o concentraţie terapeutică în plasmă şi la nivelul ţesutului miocardic.

Indiferent de regimul iniţial utilizat, în timpul perfuziei constante prelungite, concentraţia de lidocaină ajunge în cele din urmă la starea de echilibru – în funcţie de rata de perfuzie a medicamentului şi de clearance-ul lidocainei. Timpul necesar pentru a atinge starea de echilibru este de aproximativ 8 până la 10 ore la indivizii normali şi până la 20 până la 24 de ore la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă şi/sau boală hepatică. Aceasta este mai lungă decât se anticipează adesea din cauza eşecului de recunoaştere a timpului de înjumătăţire prin eliminare relativ lung (1,5 până la 2 ore la subiecţii normali şi mai lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau boală hepatică).

Individualizarea dozei

Utilizarea primară a lidocainei este pentru suprimarea acută rapidă a aritmiilor ventriculare foarte simptomatice. Bolusurile intravenoase unice vor obține numai efecte terapeutice tranzitorii, deoarece medicamentul este distribuit rapid din plasmă și miocard; prin urmare, dozele de încărcare multiple ar trebui utilizate pentru a obține rapid niveluri plasmatice terapeutice mai susținute de lidocaină. Pe baza modelelor farmacocinetice validate în studii clinice, au fost concepute mai multe regimuri pentru a menține un nivel terapeutic relativ constant. Pentru un pacient stabil, doza totală de încărcare de lidocaină ar trebui să fie de aproximativ 3 până la 4 mg/kg greutate corporală, administrată timp de 20 până la 30 de minute. După injectarea unei doze inițiale de 1 mg/kg timp de 2 minute, o serie de trei „boluse" de încărcare pot fi administrate lent (aproximativ 50 mg fiecare în 2 minute) la distanță de 8 până la 10 minute, în timp ce pacientul este observat continuu pentru dezvoltarea reacțiilor adverse. Încărcarea trebuie oprită dacă reacțiile adverse tranzitorii, de obicei ușoare, ale sistemului nervos central persistă sau apar efecte nedorite grave.

Un alt regim de încărcare eficient și bine tolerat a fost sugerat de Wyman și colegii de muncă.79 Pentru o persoană de 75 kg, se recomandă un bolus inițial de 75 mg, urmat de 50 mg la fiecare 5 minute repetate de trei ori până la o doză totală de 225 mg. Acest regim de obicei atinge și menține concentrațiile plasmatice în limitele ghidurilor terapeutice uzuale (1,5 până la 5 mcg/ml). De asemenea, a fost utilizată cu succes o doză de amorsare de 75 mg urmată de o perfuzie de încărcare de 150 mg timp de 18 minute.80 La momentul inițierii regimului de încărcare, trebuie începută o perfuzie de întreținere, concepută pentru a înlocui pierderile în curs datorate eliminării medicamentului. Aceasta poate fi calculată ca produsul dintre concentrația plasmatică dorită (aproximativ 3 mcg/ml) și clearance-ul așteptat. Acest calcul dă de obicei o doză în intervalul de la 20 la 60 mcg/kg/min.

Chiar și la indivizii normali, există o mare variabilitate în concentrația plasmatică de vârf și, în consecință, în dimensiunea calculată a compartimentului central pentru lidocaină. Prin urmare, în timpul încărcării, electrocardiograma pacientului, tensiunea arterială și starea psihică trebuie monitorizate; procesul trebuie oprit la primul semn de exces de lidocaina. Când aritmiile simptomatice persistă în prezența unei doze adecvate documentate, definite de reacții adverse sau de concentrație plasmatică mai mare de 5 până la 7 mcg/ml, trebuie utilizat un alt agent.

Dacă perfuzia de întreținere a atins starea de echilibru, dar concentrația este sub nivelul necesar pentru a preveni reapariția și aritmia reapare în timp ce efectele secundare sunt absente, acțiunile adecvate sunt următoarele:

Obțineți o probă de plasmă pentru măsurarea concentrației de lidocaină pentru referință ulterioară.

Se administrează un bolus mic de lidocaină (25 până la 50 mg timp de 2 minute).

Creșteți proporțional rata de perfuzie de întreținere.

Concentrația plasmatică poate fi utilizată pentru a estima clearance-ul pentru calcularea perfuziei finale de întreținere (adică, doza de întreținere este egală cu clearance-ul înmulțit

cu concentraţia plasmatică dorită, iar clearance-ul este egal cu rata de perfuzie împărţită la concentraţia plasmatică măsurată la starea de echilibru). Efectul terapeutic redus este evident la concentraţii plasmatice de lidocaină sub 1,5 mcg/ml, în timp ce riscul de toxicitate creşte peste 5 mcg/ml. La unii pacienţi, totuşi, pot fi necesare concentraţii în intervalul de 5 până la 9 mcg/ml pentru suprimarea aritmiei şi pot fi obţinute în siguranţă cu administrarea precaută a medicamentului (de exemplu, monitorizarea semnelor de toxicitate neurologică de la lidocaină).81

Odată ce au fost atinse condiţiile de echilibru, simpla întrerupere a perfuziei cu lidocaină va duce la o scădere treptată a nivelurilor plasmatice în următoarele 8 până la 10 ore, pe măsură ce are loc eliminarea. Nu numai că nu există niciun motiv pentru a reduce treptat perfuziile cu lidocaină, dar poate fi periculos dacă terapia antiaritmică orală este iniţiată prea devreme, deoarece pot apărea efecte aditive imprevizibile între lidocaină şi terapia orală nou începută. Dacă un pacient a atins echilibrul la starea de echilibru, este posibil să se estimeze când concentraţia plasmatică de lidocaină va scădea sub nivelurile de obicei terapeutice. Concentraţia plasmatică de lidocaină trebuie determinată în momentul încheierii perfuziei şi poate fi estimat numărul de timpi de înjumătăţire necesar pentru ca acel nivel să atingă aproximativ 1,5 mcg/mL. Timpul de înjumătăţire al lidocainei pentru un pacient individual poate fi estimat din următoarea ecuaţie:

concentraţia plasmatică x VD x 0,693

1/2 rata de perfuzie

unde VD este volumul final de distribuţie. Concentraţia plasmatică măsurată şi viteza de perfuzie sunt componente cunoscute ale ecuaţiei. VD este de obicei de 1,1 L/kg, dar poate fi redusă cu 50% sau mai mult la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Modificarea dozei în statele de boală

Regimurile iniţiale de încărcare nu necesită ajustare la pacienţii cu boală renală sau hepatică78; cu toate acestea, perfuziile de întreţinere trebuie reduse în bolile hepatice şi insuficienţa cardiacă pentru a compensa clearance-ul scăzut. Deoarece clearance-ul singur este modificat în boala hepatică, cu o mică modificare a volumului de distribuţie, timpul de înjumătăţire al eliminării este prelungit mult (până la 5 ore) şi starea de echilibru poate să nu fie atinsă până la 20 până la 25 de ore după instituirea unei perfuzii intravenoase. În ciuda faptului că metaboliţii lidocainei sunt excretaţi prin rinichi, nu s-a raportat că boala renală exercită vreun efect semnificativ asupra regimurilor de dozare a lidocainei. Cu ventilaţia mecanică, există adesea o scădere a debitului cardiac şi a fluxului sanguin hepatic şi poate fi necesară o scădere a dozei de lidocaină.82 Pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă ating niveluri de lidocaină care sunt aproape duble faţă de cele la indivizii normali cărora li se administrează aceeaşi doză.78 Deoarece volumul central de distribuţie este în general redus la jumătate în insuficienţa cardiacă, dozele de încărcare ar trebui reduse cu 50%. Deoarece clearance-ul este, de asemenea, aproximativ la jumătate, dozele de întreţinere trebuie reduse proporţional de la o viteză de perfuzie de 30 mcg/kg/min

utilizată pentru pacienţii obişnuiţi la aproximativ jumătate din această cifră. Timpul necesar pentru a atinge starea de echilibru după instituirea unei perfuzii de întreţinere este încă de 8 până la 10 ore la mulţi pacienţi cu insuficienţă cardiacă din cauza modificărilor concomitente ale VD şi clearance-ului, ceea ce duce la un timp de înjumătăţire similar cu cel observat la pacienţii fără insuficienţă cardiacă.

Recomandările generale pentru selecţia iniţială a dozei de lidocaină trebuie ajustate pentru fiecare pacient în funcţie de prezentarea clinică, răspunsul clinic şi rezultatele monitorizării nivelului plasmatic. Unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă pot prezenta toxicitate atunci când li se administrează o perfuzie de până la 0,5 mg/ml, astfel încât monitorizarea nivelului sanguin este esenţială pentru ajustarea adecvată a dozei. La pacienţii postinfarct miocardic care primesc perfuzii cu lidocaină mai mult de 24 de ore, nivelurile plasmatice de lidocaină pot creşte, iar timpul de înjumătăţire plasmatică în faza de eliminare poate creşte până la 50%.83 Această creştere se datorează, parţial, modificărilor care apar în legarea lidocainei de proteine în timpul primelor zile de terapie. Testele pentru lidocaina plasmatică măsoară suma atât a lidocainei legate de proteine, cât şi a celei libere ca lidocaină totală şi, prin urmare, nu oferă o imagine fidelă a cantităţii de medicament liber disponibil. O creştere a lidocainei plasmatice care apare în acest moment reflectă adesea o creştere a nivelurilor plasmatice de alfa-1-glicoproteină acidă (AAG), de care se leagă84 şi nu indică întotdeauna o creştere a medicamentului liber, activ. În acest caz, doza de lidocaină nu trebuie redusă pentru a compensa concentraţia plasmatică totală mai mare – atâta timp cât pacientul nu prezintă efecte adverse. Scăderile ulterioare ale concentraţiilor de AAG vor duce la o scădere aparentă a lidocainei plasmatice, care poate reflecta o scădere numai a acelei fracţiuni legate de AAG.

Interacţiuni medicamentoase

O deprimare aditivă sau sinergică a funcţiei sau a conducerii miocardice poate apărea atunci când se utilizează lidocaină combinată cu alţi agenţi antiaritmici,85 în special în timpul conversiei de la lidocaină la un alt agent antiaritmic. O interacţiune farmacocinetică între propranolol şi lidocaină a fost descrisă experimental şi la oameni în care blocarea Ş-adrenergică a determinat scăderea debitului cardiac şi a fluxului sanguin hepatic cu o scădere a clearance-ului lidocainei. CYP1A2 şi CYP3A4 sunt responsabile pentru cea mai mare parte a metabolismului hepatic al lidocainei.87 Acest lucru poate creşte concentraţiile plasmatice de lidocaină şi atât dozele de încărcare, cât şi de întreţinere pot necesita ajustare în scădere cu 25% la pacienţii care primesc cimetidină.88

MEXILETIN

Biodisponibilitatea sistemică a mexiletinei se aproximează la 90%,89 cu un volum mare de distribuţie (5,5 până la 9,5 L/kg), reflectând absorbţia tisulară extinsă. Aproximativ 1% din conţinutul total al corpului de mexiletină se află în compartimentul plasmatic, aproximativ 70% din acesta fiind legat de proteinele serice. Mexiletina are puţin metabolism de prim pasaj, dar este eliminată în principal prin metabolismul hepatic, doar 10% până la 15% fiind excretat nemodificat în urină. Timpul său de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este

între 8 şi 20 de ore (9 şi 12 ore pentru subiecţii sănătoşi), cu timpul necesar pentru a ajunge la starea de echilibru variind de la 1 la 3 zile.90 Mexiletina suferă un metabolism hepatic extins prin CYP2D6,91-93 şi, în consecinţă, clearance-ul este extrem de variabil (vezi mai târziu).

Individualizarea dozei

Terapia cu mexiletină trebuie iniţiată cu o doză mică, care este crescută la intervale de 2 până la 3 zile până când apar eficacitate sau reacţii adverse intolerabile, cum ar fi tremor sau alte simptome ale sistemului nervos central. Cu funcţie renală normală, doza iniţială recomandată de mexiletină orală este de 200 mg la fiecare 8 ore. Ca şi în cazul majorităţii medicamentelor cu metabolism hepatic extins, clearance-ul va fi foarte variabil în cadrul populaţiei. Acest lucru este valabil mai ales pentru mexiletina, deoarece CYP2D6, responsabil pentru metabolismul său, este absent la 7% din populaţia albă. De asemenea, este necesară luarea în considerare a ajustării dozei pentru a compensa acţiunea agenţilor (discutaţi mai târziu) care induc sau inhibă metabolismul hepatic al mexiletinei.

Modificarea dozei în statele de boală

Pacienţii cu insuficienţă renală care moştenesc şi o deficienţă hepatică a CYP2D6 este probabil să aibă o eliminare extrem de lentă pentru mexiletină95 şi, din acest motiv, tuturor pacienţilor cu insuficienţă renală trebuie să li se administreze doze iniţiale mici. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare şi clearance-ul pot fi prelungite prin insuficienţă cardiacă congestivă96 şi insuficienţă hepatică97 şi este necesară reducerea dozei cu 50%.

Interacţiuni medicamentoase

Metabolismul hepatic al mexiletinei poate fi crescut de fenobarbital, fenitoină sau rifampicină, care reduc timpul de înjumătăţire al mexiletinei, eventual schimbând o doză eficientă cu una ineficientă. 90,98,99 În schimb, dacă tratamentul cu un agent inductor este întrerupt, o doză eficientă poate deveni toxică.

Într-un studiu, mexiletina a scăzut clearance-ul şi a crescut concentraţiile plasmatice de teofilină.100 Chinidina inhibă enzima CYP2D6 responsabilă în principal de clearance-ul metabolic al mexiletinei, iar concentraţia plasmatică a mexiletinei poate creşte la acei indivizi care exprimă enzima (93% dintre albi).

PROPAFENONA

Propafenona are o similaritate structurală marcată cu propranololul, iar studiile au arătat că propafenona se poate acumula în timpul administrării continue până la niveluri capabile să producă inhibare Ş-adrenergică semnificativă clinic.101 Propafenona, ca mexiletina şi flecainida, este eliminată printr-o cale metabolică care are un model polimorf de moştenire. Pacienţii cu deficienţă în activitatea CYP2D6 au o eliminare foarte lentă a propafenonei şi nu reuşesc să formeze cantităţi măsurabile ale metabolitului potenţial activ 5-hidroxipropafenonă.102,103 Acumularea de concentraţii mari de propafenonă duce la un

antagonism semnificativ al receptorilor Ş atât la doze mici, cât şi la doze mari la dozele slabe de metabofenonă, dar numai la doze mari de propafenonă. metabolizatori.104 Deşi fenotipul metabolic nu pare să influenţeze în mod dramatic răspunsul antiaritmic la propafenonă la mulţi pacienţi,102 influenţează clar gradul de blocare Ş care apare în timpul terapiei.

Individualizarea dozei

Dozele eficiente variază de la 300 la 900 mg zilnic în două până la patru doze divizate. Pentru a preveni acumularea neaşteptată a acţiunii farmacologice, doza de propafenonă nu trebuie modificată mai frecvent decât la fiecare 3 zile; există o eliminare lentă a medicamentului de bază la metabolizatorii lenţi şi există o acumulare lentă a metaboliţilor în metabolizatorii extensivi. Pacienţii cu funcţie ventriculară redusă, în special cei care primesc propafenonă, trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru deteriorarea funcţiei ventriculare, care poate rezulta din antagonismul receptorului adrenergic P" şi/sau efectul inotrop negativ direct.105

Modificarea dozei în statele de boală

Dozele reduse sunt recomandate pentru pacienţii cu disfuncţie hepatică, dar reducerea dozelor nu este necesară pentru pacienţii cu insuficienţă renală.

Interacţiuni medicamentoase

Este foarte probabil să existe interacţiuni medicamentoase între propafenonă şi alţi agenţi care utilizează sau inhibă citocromul CYP2D6 pentru metabolismul lor. O astfel de interacţiune a fost deja documentată între propafenonă şi metoprolol106 şi ar trebui să fie de aşteptat cu timolol, multe antidepresive, multe neuroleptice şi, probabil, alţi agenţi. Chinidina, care inhibă acest citocrom, inhibă formarea 5-hidroxipropafenonei la metabolizatorii extensivi107; totuşi, consecinţa clinică a unei astfel de inhibiţii este necunoscută şi dificil de prezis. P-blocarea mai mare apare după combinarea chinidinei cu terapia cu propafenonă din cauza concentraţiilor mai mari de propafenonă rezultate.108

FLECAINIDĂ

Biodisponibilitatea sistemică a flecainidei orale este de 90% până la 95%109, iar cea mai mare parte a flecainidei este metabolizată în ficat la compuşi care nu sunt activi farmacologic la concentraţiile găsite de obicei în plasmă.110 Flecainida, la fel ca mulţi alţi agenţi antiaritmici, este metabolizată de CYP2D6.11. în măsura în care deficitul de enzime are un efect redus asupra farmacocineticii flecainidei. Dacă totuşi, pacienţii fără enzimă dezvoltă insuficienţă renală sau dacă pacienţilor cu insuficienţă renală li se administrează un medicament care blochează metabolismul flecainidei, este probabil să apară concentraţii plasmatice extrem de mari.112 Un potenţial avantaj al flecainidei este eliminarea sa foarte lentă, cu un timp de înjumătăţire cuprins între 7 şi 23 de ore la pacienţii normali şi tinzând să fie chiar mai lung de 26,14 în absenţa bolii cardiace. insuficienta cardiaca.109.113

Individualizarea dozei

Doza obişnuită de flecainidă pentru aritmiile ventriculare este de 100 până la 150 mg la fiecare 12 ore la pacienţii fără insuficienţă cardiacă sau renală. O doză zilnică totală de peste 400 mg poate fi uneori utilizată sub monitorizare medicală atentă (vezi mai târziu). Se recomandă ca pacienţii cu tahicardie supraventriculară să primească 50 mg la fiecare 12 ore ca doză iniţială. Intervalul concentraţiilor plasmatice terapeutice ale flecainidei este raportat a fi între 200 şi 1000 ng/ml, deşi la unii pacienţi pot apărea reacţii adverse la concentraţii în acest interval114,115 şi mulţi pacienţi tolerează concentraţii mult peste acest interval. Pentru a reduce incidenţa reacţiilor adverse, terapia cu flecainidă ar trebui să înceapă cu o doză mică care este menţinută până când a fost atinsă starea de echilibru (cel puţin 4 zile) şi modificată în raport cu răspunsul clinic.

Modificarea dozei în statele de boală

În cazul insuficienţei cardiace, doza iniţială uzuală este de 50 până la 100 mg la fiecare 12 ore. Deoarece 7% dintre pacienţii albi cu insuficienţă renală nu vor avea enzima CYP2D6 şi deoarece flecainida este de obicei eliminată atât prin metabolizare, cât şi prin excreţie renală, tuturor pacienţilor cu insuficienţă renală trebuie administrate doze foarte mici şi titrate. Monitorizarea concentraţiei plasmatice este esenţială la pacienţii cu boală renală sau disfuncţie cardiacă sau hepatică. Orice reducere semnificativă a fracţiei de ejecţie ar trebui să prelungească timpul de înjumătăţire prin eliminare şi, prin urmare, timpul necesar pentru a atinge echilibrul la starea de echilibru, în timp ce reduceri ale clearance-ului pot apărea în disfuncţia renală sau hepatică şi pot duce la concentraţii plasmatice mai mari la starea de echilibru.

Interacţiuni medicamentoase

Cimetidina reduce clearance-ul flecainidei şi prelungeşte timpul de înjumătăţire prin eliminare a flecainidei.116 Studiile efectuate la voluntari normali au demonstrat o creştere a concentraţiilor plasmatice de digoxină şi propranolol atunci când flecainida este administrată concomitent. A fost descrisă o interacţiune cu amiodarona, care duce la creşterea concentraţiei plasmatice de flecainidă şi necesită reducerea dozei de flecainidă.119

SOTALOL

Sotalolul blochează canalele cardiace de potasiu (activitate antiaritmică clasa III) şi posedă, de asemenea, activitate antagonistă P-adrenergică. Biodisponibilitatea orală a sotalolului este mai mare de 90%, iar concentraţiile maxime sunt observate la 2,5 până la 4 ore după o doză. Nu se leagă de proteinele plasmatice şi este eliminat pe cale renală nemodificat, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de aproximativ 12 ore. Din cauza timpului de înjumătăţire relativ lung şi a regimului de dozare de două ori pe zi, se recomandă ca testarea eficacităţii să fie efectuată aproape de sfârşitul intervalului de dozare la starea de echilibru. Vârsta per se nu influenţează farmacocinetica sotalolului în afară de cea datorată declinului natural al funcţiei renale care apare odată cu vârsta.

Individualizarea dozei

Sotalolul este disponibil numai sub formă orală în Statele Unite. Doza orală inițială recomandată de sotalol este de 80 mg la fiecare 12 ore. La pacienții cu funcție renală relativ normală, starea de echilibru este atinsă în 2 până la 3 zile. Dacă evaluarea la această doză indică o lipsă de răspuns fără dovezi ale efectelor excesive asupra repolarizării (QT sub 500 milisecunde), doza poate fi crescută la 160 mg de două ori pe zi și, dacă este necesar, la 240 mg de două ori pe zi. Unii pacienți cu aritmii care pun viața în pericol au nevoie de doze de 640 mg pe zi. Au fost utilizate regimuri de titrare accelerată cu monitorizare atentă fără evenimente adverse aparent crescute.120

Modificarea dozei în statele de boală

Deoarece sotalolul este eliminat în principal nemodificat în urină, doza trebuie ajustată pentru modificarea funcției renale. Pentru pacienții cu un clearance al creatininei mai mare de 60 ml/minut, intervalul obișnuit de administrare este la fiecare 12 ore. Dacă clearance-ul creatininei (Cr Cl) este între 30 și 60 ml/minut, intervalul recomandat între doze este de 24 de ore. Pentru pacienții cu Cr Cl între 10 și 30 ml/minut, intervalul trebuie să fie la fiecare 36 până la 48 de ore sau doza uzuală redusă la jumătate și administrată la fiecare 24 de ore. Doza pentru pacienții cu Cr Cl sub 10 ml/minut trebuie individualizată. Datorită riscului crescut de proaritmie și insuficiență cardiacă congestivă, pacienților cu debit cardiac redus trebuie să li se administreze doze mai mici și să li se monitorizeze cu atenție prelungirea excesivă a intervalului QT sau agravarea insuficienței cardiace.

Interacțiuni medicamentoase

Utilizarea concomitentă a sotalolului cu agenți care prelungesc repolarizarea are potențialul de a crește probabilitatea apariției torsadei vârfurilor. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice cu sotalol și/sau warfarină, digoxină, colestiramină sau hidroclorotiazidă. Datorită acțiunilor Ş-blocante ale sotalolului, este probabil să existe un efect farmacologic crescut dacă medicamentul este combinat cu amiodarona, blocante ale canalelor de calciu, agenți antihipertensivi sau agenți antiaritmici.

AMIODARONE

Amiodarona blochează canalele de potasiu, sodiu și calciu și blochează receptorii a- și Ş-adrenergici. Este un compus foarte solubil în lipide, cu farmacocinetică extrem de variabilă și complexă. Este absorbit lent din tractul gastrointestinal, iar biodisponibilitatea variază într-un interval de patru ori.121 Amiodarona este metabolizată pe scară largă în deetilamiodarona de către CYP3A4,122 și puțin, dacă este cazul, este excretată nemodificat în urină. Concentrațiile de desetilamiodarona DEA în plasmă variază de la 0,4 până la 2,0 ori mai mare decât cea a amiodaronei în timpul terapiei cronice.123 Acest metabolit are o potență antiaritmică egală sau mai mare decât cea a amiodaronei în modelele in vitro și animale.124 Amiodarona este concentrată rapid în unele țesuturi, inclusiv miocard, dar se acumulează mai lent în țesuturi adipoase, dar în altele. Se redistribuie din țesutul miocardic în timp ce se acumulează în țesuturi adipoase și alte țesuturi.123,125 Până când toate

ţesuturile sunt saturate, redistribuirea rapidă în afara miocardului poate fi responsabilă pentru recurenţa precoce a aritmiilor după întreruperea terapiei sau reducerea rapidă a dozei. Din cauza acumulării medicamentului în ţesuturi, volumul de distribuţie al amiodaronei este foarte mare, 20 până la 200 L/kg.125 După administrarea intravenoasă, timpul de înjumătăţire plasmatică măsurat este de la 4,8 până la 68,2 ore,126 absorbţia tisulară fiind principalul factor responsabil pentru scăderea concentraţiei plasmatice. Pe măsură ce ţesuturile devin saturate, totuşi, scăderea nivelurilor plasmatice este lentă, reflectând în principal eliminarea şi redistribuirea lentă a medicamentului din ţesuturile adipoase şi musculare. Aceasta duce la eliminarea lentă şi extrem de variabilă din plasmă, cu timpi de înjumătăţire cuprins între 13 şi 103 zile la starea de echilibru.125 Este, de asemenea, posibil ca amiodarona să-şi inhibe propria eliminare după terapia cronică, contribuind la diferenţele dintre timpul de înjumătăţire precoce în terapie şi cel după terapia prelungită.

Individualizarea dozei

Fără un regim de doză de încărcare, amiodarona necesită câteva săptămâni până la luni înainte de a-şi produce acţiunea antiaritmică. Dozele mari intravenoase sau dozele de încărcare orală pot grăbi apariţia efectelor terapeutice. Din studii prospective mici, dozele de încărcare au variat de la 600 la 1400 mg zilnic timp de 2 până la 21 de zile.127 Studiile clinice mari au utilizat o doză de încărcare mai mică de 600 până la 800 mg zilnic timp de 14 zile. Doza obişnuită de întreţinere variază de la 200 la 600 mg pe zi şi, din cauza naturii severe a reacţiilor adverse, trebuie prescrisă cea mai mică doză eficientă. Pacienţii cu aritmii supraventriculare pot răspunde la doze mai mici decât cei cu aritmii ventriculare, dar există multe excepţii. Din cauza farmacocineticii variabile şi a biodisponibilităţii orale, generalizări precum aceasta pot fi nesigure. Unii pacienţi cu absorbţie extinsă (aproximativ 80% până la 90% biodisponibilitate) chiar şi în doze mici pot avea aceeaşi expunere la medicament ca şi o persoană cu biodisponibilitate limitată, dată fiind o doză mare.

Pentru administrarea intravenoasă, producătorul recomandă o perfuzie în trei faze în primele 24 de ore: 150 mg în 10 minute, urmată de 360 mg în următoarele 6 ore, urmată de 0,5 mg/minut. Medicamentul poate fi continuat în acest ritm, dar se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice. O doză suplimentară de 150 mg poate fi perfuzată timp de 10 minute pentru acei pacienţi care continuă să aibă tahicardie sau fibrilaţie ventriculară recurentă sau a căror aritmie reapare în timpul titrarii în jos a perfuziei. Concentraţiile de medicament mai mari de 3 mg/mL trebuie perfuzate printr-un cateter central pentru a preveni flebita. De asemenea, proprietăţile tensioactive ale medicamentului modifică dimensiunea unei picături de infuzat, iar pompele care numără picăturile vor da aproximativ 30% mai puţin medicament decât s-a prevăzut.

Concentraţiile de amiodarona sunt, de obicei, între 1 şi 2 mcg/mL în timpul terapiei orale eficiente.130,131 Concentraţii similare de desetilamiodaronă se acumulează în timpul terapiei şi, deşi acest lucru nu este dovedit, este probabil să contribuie la eficacitatea antiaritmică. Din cauza suprapunerii extinse între intervalul de concentraţii necesare pentru suprimarea aritmiei şi cele asociate cu toxicitate, monitorizarea concentraţiilor

plasmatice are o valoare limitată. În mod clar, nivelurile de amiodarona peste 3 până la 4 mcg/ml pentru perioade prelungite de timp sunt asociate cu o incidenţă mai mare a efectelor adverse.132

Modificarea dozei în statele de boală

Terapia orală pe termen lung cu amiodarona pare a fi bine tolerată hemodinamic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. În studiul Veteran's Administration citat, amiodarona nu a reuşit să prelungească viaţa pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă cu aritmii, dar a fost asociată cu o funcţie ventriculară îmbunătăţită, măsurată prin fracţia de ejecţie a radionuclizilor.128

Interacţiuni medicamentoase

Amiodarona interferează cu clearance-ul multor medicamente. Aceasta poate implica formarea unui complex CYP Fe (II)/metabolit inactiv din punct de vedere metabolic, care a fost descris la animalele tratate cu amiodaronă133 şi poate explica

metabolismul redus şi acumularea neaşteptată de warfarină,134 chinidină, procainamidă, disopiramidă, mexiletină şi propafenonă135 şi sângerarea rezultată, blocarea inimii sau torsada vârfurilor.122,136 Totuşi, nu explică interacţiunea cu medicamentele eliminate predominant de către alte medicamente, cum ar fi rinichii13, cum ar fi eliminarea rinichilor137. afectată de amiodaronă şi trebuie căutată cea mai mică doză eficientă.

IBUTILID

Ibutilida este disponibilă numai pentru administrare intravenoasă. Când se administrează peste 10 minute, se distribuie rapid într-un mod multiexponenţial, componenta relevantă având un timp de înjumătăţire de 2 până la 12 ore (în medie 6 ore). Concentraţia plasmatică şi farmacocinetica sunt foarte variabile, iar doza este recomandată în funcţie de greutate. Medicamentul este eliminat în principal prin metabolismul hepatic oxidativ, iar clearance-ul sistemic este rapid (aproximativ 29 ml/minut/kg). Deoarece nu au fost efectuate studii formale de interacţiune medicamentoasă, nu este posibil să se anticipeze care enzime sunt probabil responsabile pentru eliminarea acesteia.

Individualizarea dozei

Ibutilida se administrează nediluat sau diluat în ser fiziologic sub formă de perfuzie timp de 10 minute. Doza recomandată este de 1 mg pentru un pacient cu greutatea mai mare de 60 kg şi de 0,01 mg/kg pentru un pacient cu greutatea mai mică de 60 kg. Pentru pacienţii ale căror aritmii nu s-au transformat la 10 minute după terminarea primei doze, se poate administra o a doua doză de mărime egală. Deoarece conversia aritmiilor este de obicei asociată cu niveluri de vârf, ratele mai lente de perfuzie nu sunt probabil să fie la fel de eficiente.

Din cauza riscului relativ ridicat de torsada vârfurilor, este esenţial ca pacienţii cărora li se administrează ibutilidă să fie trataţi într-un mediu atent monitorizat în timpul

tratamentului şi cel puţin 4 ore după tratament. Etichetarea aprobată de Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA recomandă ca personalul calificat, facilităţile şi medicamentele pentru defibrilare sau resuscitare să fie uşor disponibile. Deşi nu sunt disponibile studii bine controlate, analizele retrospective indică faptul că pretratamentul cu sulfat de magneziu poate reduce incidenţa cu 3% până la 4% a torsadei vârfurilor cu 20% până la 30%.138

Modificarea dozei în statele de boală

Deşi nu au fost efectuate studii specifice cu insuficienţă cardiacă şi boli renale sau hepatice, informaţiile actuale nu indică faptul că ar trebui să fie necesare ajustări ale dozelor în aceste condiţii. Pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă, totuşi, au un risc mai mare de a dezvolta aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor. Deoarece durata efectului medicamentului este determinată de distribuţie, este posibil ca pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă severă să aibă volume de distribuţie scăzute şi, prin urmare, o durată exagerată şi prelungită a efectului.

Interacţiuni medicamentoase

Nu au fost efectuate studii specifice de interacţiune medicamentoasă. Receptorii Ş sau antagoniştii canalelor de calciu concomitenţi aparent nu interacţionează, deşi datele sunt limitate. Eticheta producătorului avertizează împotriva combinării ibutilidei cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT. În timpul dezvoltării ibutilidei, aceste medicamente au fost întrerupte timp de cel puţin cinci timpi de înjumătăţire înainte de administrarea ibutilidei şi nu au fost permise până la cel puţin 4 ore după administrare.

DOFETILID

Dofetilida este bine absorbită după administrarea orală şi este metabolizată parţial de CYP3A4139 la metaboliţi inactivi şi excretată predominant în urină. La majoritatea pacienţilor, timpul de înjumătăţire prin eliminare variază între 8 şi 10 ore, dar la pacienţii cu insuficienţă renală, timpul de înjumătăţire prin eliminare este prelungit şi clearance-ul este redus. Dofetilida este susceptibilă la mai multe interacţiuni medicamentoase deoarece este metabolizată de CYP3A4 (vezi mai târziu). Este probabil ca aceste interacţiuni să mărească riscul de torsada vârfurilor.

Individualizarea dozei

Doza recomandată de dofetilidă este de 0,5 mg de două ori pe zi. Se recomandă doze mai mici pentru pacienţii care dezvoltă o prelungire excesivă a intervalului QT corectat cu 0,5 mg de două ori pe zi. În cel mai mare studiu clinic, „excesiv" a fost definit ca mai mult de 550 de milisecunde sau cu mai mult de 20% mai mult decât valoarea iniţială.

Modificarea dozei în statele de boală

Doza trebuie redusă la pacienţii cu boală renală (0,25 mg de două ori pe zi pentru clearance-ul creatininei 60 până la 40 ml/minut şi 0,25 mg zilnic pentru clearance-ul creatininei 40

până la 20 ml/minut). Nu sunt disponibile date pentru ajustarea dozei la pacienţii cu boală hepatică. Nu este clar dacă riscul mai mare de torsada vârfurilor la femei este influenţat de o diferenţă farmacocinetică între sexe.

Interacţiuni medicamentoase

Administrarea concomitentă de dofetilidă cu verapamil, ketoconazol sau cimetidină (dar nu ranitidină) are ca rezultat creşterea concentraţiilor plasmatice de dofetilidă, în special la pacienţii cu funcţie renală redusă.136,140 Deoarece se ştie că este un substrat pentru CYP3A4, pot exista şi alte interacţiuni importante cu eritromicina, alte macrolide sau alte macrolide. Nu au fost observate interacţiuni între dofetilidă şi digoxină sau warfarină.

ADENOSINA

După injectarea intravenoasă, adenozina este transportată rapid în celulele roşii din sânge şi celulele endoteliale. Timpul de înjumătăţire al eliminării a variat între 1,5 şi 10 secunde. Medicamentul este metabolizat rapid în plasmă şi în celule pentru a forma inozină şi adenozină monofosfat. Efectele farmacologice maxime sunt observate în 30 de secunde după injectarea într-o linie intravenoasă periferică, dar apar în decurs de 10 până la 20 de secunde când sunt administrate pe o linie centrală.

Individualizarea dozei

Adenozina trebuie injectată intravenos într-un loc proximal al tubului şi spălată rapid cu soluţie salină. Pentru adulţi, doza iniţială este de 6 mg injectată timp de 1 până la 2 secunde. Dacă aritmia persistă, o doză de 12 mg poate fi injectată 1 până la 2 minute mai târziu. Acest lucru poate fi repetat, dar dozele mai mari de 12 mg nu sunt recomandate de către producător. S-a propus un regim de dozare bazat pe greutatea corporală, cu o doză iniţială de 50 mcg/kg crescută cu 50 mcg/kg până la terminarea PSVT sau efectele secundare devin intolerabile.141 Pot fi necesare doze mai mari pentru pacienţii care au primit cofeină sau teofilină din cauza efectelor lor antagoniste la receptorii a1. Se recomandă doze mai mici dacă pacienţii primesc dipiridamol sau carbamazepină.

Modificarea dozei în statele de boală

Deşi este puţin probabil ca farmacocinetica adenozinei să fie modificată la pacienţii cu boală renală sau hepatică, aceşti pacienţi au adesea dezechilibre electrolitice care ar putea modifica răspunsul clinic. Deşi nu s-a raportat că pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă răspund anormal, pacienţii cu transplant de inimă par să necesite o treime până la o cincime din doza obişnuită din cauza hipersensibilităţii la denervare.142

Interacţiuni medicamentoase

Există mai multe interacţiuni dovedite care pot creşte sau scădea activitatea adenozinei. Pretratamentul cu dipiridamol creşte potenţa adenozinei, probabil pentru că blochează absorbţia celulară a adenozinei.143 Cofeina şi teofilina antagonizează acţiunile

adenozinei.144 Producătorul avertizează că carbamazepina poate potenţa acţiunile adenozinei.

Referinţe

Investigatori CAST: Raport preliminar: Efectul encainidei şi flecainidei asupra mortalităţii într-un studiu randomizat de suprimare a aritmiei după infarctul miocardic. N Engl J Med 1989; 321:406-12.

Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK şi colab: Amiodarona pentru resuscitare după stop cardiac în afara spitalului din cauza fibrilaţiei ventriculare. N Engl J Med 1999;341(12):871-8.

Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE şi colab.: Dofetilida la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi disfuncţie ventriculară stângă: Investigaţii daneze privind aritmia şi mortalitatea pe grupul de studiu cu dofetilidă. N Engl J Med 1999; 341(12):857-65.

Investigatorii antiaritmic versus defibrilatoare implantabile (AVID): o comparaţie a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din aritmii ventriculare aproape fatale. N Engl J Med 1997; 337(22):1576-83.

Sharma A, Epstein AE, Herre JM şi colab.: O comparaţie a studiilor AVID şi DAVID ale defibrilatoarelor implantabile. Am J Cardiol 2005;95(12):1431-35.

Krol RB, Saksena S, Prakash A: Interacţiunile medicamentelor antiaritmice cu terapia cu defibrilator implantabil pentru tahiaritmiile atriale şi ventriculare. Curr Cardiol Rep 1999;1(4): 282-8.

Dorian P: Combinaţie ICD şi tratament medicamentos: Cele mai bune opţiuni. Resuscitation 2000;45(3):S3-S6.

Vaughan Williams EM: O clasificare a acţiunilor antiaritmice reevaluată după un deceniu de noi medicamente. J Clin Pharmacol 1984;24:129-47.

Grupul de lucru al Grupului de lucru pentru aritmii al Europ. Soc. Cardiol. Gambit sicilian: O nouă abordare a clasificării medicamentelor antiaritmice pe baza acţiunilor lor asupra mecanismelor aritmogene. Circulation 1991;84(4): 1831-51.

Woosley RL: AGENŢI antiaritmici: Farmacocinetică şi farmacodinamică. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp. 872-82.

Sokolow M, Edgar AL: Concentraţiile de chinidină în sânge ca ghid în tratamentul aritmiilor cardiace. Circulation 1950;1:576-92.

Vozeh S, Oti-Amoako K, Uematsu T, Follath F: Activitatea antiaritmică a doi metaboliţi chinidinei în aritmia de reperfuzie experimentală: potenţă relativă şi interacţiune farmacodinamică cu medicamentul părinte. J Pharmacol Exp Ther 1987; 43:297-301.

Vozeh S, Bindschedler M, Huy-Riem HA, et al: Farmacodinamica 3-hidroxichinidinei în monoterapie şi în combinaţie cu chinidină la persoanele sănătoase. Am J Cardiol 1987;59: 681-4.

Kavanagh KM, Wyse DG, Mitchell LB şi colab: Contribuţia metaboliţilor chinidinei la răspunsurile electrofiziologice la subiecţii umani. Clin Pharmacol Ther 1989;46:352-8.

Thompson KA, Blair IA, Woosley RL, Roden DM: Electrofiziologia comparativă in vitro a chinidinei, a metaboliţilor săi majori şi a dihidroxichinidinei. J Pharmacol Exp Ther 1987;241:84-90.

Roden D, Woosley R, Primm R: Incidenţa şi caracteristicile clinice ale sindromului QT lung asociat chinidinei: Implicaţii pentru îngrijirea pacientului. Am Heart J 1986;111(6):1088-93.

Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT şi colab: Genul feminin ca factor de risc pentru torsadele vârfurilor asociate cu medicamentele cardiovasculare. JAMA 1993;270:2590-7.

Drici MD, Burklow TR, Haridasse V şi colab.: Hormonii sexuali prelungesc intervalul QT şi reduc expresia canalului de potasiu în inima iepurelui. Circulation 1996;94(6): 1471-4.

Benton RE, Sale M, Flockhart DA, Woosley RL: Prelungire mai mare a intervalului QTc indusă de chinidină la femei. Clin Pharmacol Ther 2000;67(4):413-8.

El-Eraky H, Thomas SH: Efectele sexului asupra proprietăţilor farmacocinetice şi farmacodinamice ale chinidinei. Br J Clin Pharmacol 2003;56(2):198-204.

Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N şi colab.: Diferenţele de sex pe modelul electrocardiografic al repolarizării cardiace: Rolul posibil al testosteronului. Am Heart J 2000;140(4):678-83.

Ebert SN, Liu XK, Woosley RL: Genul feminin ca factor de risc pentru aritmiile cardiace induse de medicamente: Evaluarea dovezilor clinice şi experimentale. J Womens Health 1998;7(5): 547-57.

Schmid PG, Nelson LD, Mark AL şi colab.: Inhibarea vasoconstricţiei adrenergice de către chinidină. J Pharmacol Exp Ther 1974;188:124-34.

Nair MR, Duvernoy WF, Leichtman DA: Leucopenie severă şi trombocitopenie secundară chinidinei. Clin Cardiol 1981;4:247-57.

Cohen IS, Jick H, Cohen SI: Reacţii adverse la chinidină la pacienţii spitalizaţi: constatări bazate pe datele din Programele de supraveghere colaborativă a medicamentelor din Boston. Prog Cardiovasc Dis 1977;20:151-63.

Drayer DE, Lorenzo B, Reidenberg MM: Cromatografia lichidă şi spectroscopie de fluorescenţă în comparaţie cu o tehnică de imunotest enzimatic omogen pentru determinarea chinidinei în ser. Clin Chem 1981;27:308-10.

Lehmann CR, Boran KJ, Pierson WP şi colab.: Teste cu chinidine: imunotest enzimatic versus cromatografie lichidă de înaltă performanţă. Ther Drug Monit 1986;8:336-9.

Drayer DE, Lowenthal DT, Restivo KM şi colab.: Nivelurile serice la starea de echilibru ale chinidinei şi metaboliţilor activi la pacienţii cardiaci cu diferite grade de funcţie renală. Clin Pharmacol Ther 1978;24:31-9.

Kessler KM, Humphries WC, Black M, Spann JF: Farmacocinetica chinidinei la pacienţii cu ciroză sau care primesc propranolol. Am Heart J 1978;96:627-35.

Ochs HR, Greenblatt DJ, Woo E: Farmacocinetica clinică a chinidinei. Clin Pharmacokinet 1980;5:150-68.

Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, şi colab.: Torsades de pointes: Secvenţa de iniţiere lung-scurtă şi alte caracteristici clinice: Observaţii la 32 de pacienţi. J Am Coll Cardiol 1983;2: 806-817.

Gottlieb SS, Weinberg M: Efectele hemodinamice şi neurohormonale ale chinidinei la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă secundară bolii coronariene sau cardiomiopatie dilatată idiopatică. Am J Cardiol 1991;67:728.

Roden DM, Hoffman BF: Prelungirea potenţialului de acţiune şi inducerea automatismului anormal prin concentraţii scăzute de chinidină în fibrele Purkinje canine: Relaţie cu potasiul şi durata ciclului. Circ Res 1985;56:857-67.

Dargie HJ, Cleland JGF, Leckie BJ şi colab: Relaţia aritmiilor şi a anomaliilor electrolitice cu supravieţuirea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică severă. Tiraj 1987; 75 (Supliment): IV-98-IV-107.

Polish LB, Branch RA, Fitzgerald GA: Interacţiunea digitoxină-chinidină: potenţarea în timpul administrării cimetidinei. South Med J 1981;74:633-4.

Date JL, Wilkinson GR, Nies AS: Interacţiunea chinidinei cu medicamente anticonvulsivante. N Engl J Med 1976;294:699-702.

Leahey EB, Jr, Reiffel JA, Drusin RE, et al: Interacţiuni între chinidină şi digoxină. JAMA 1978;240:533-4.

Bussey HI: Influenţa chinidinei şi a altor agenţi asupra glicozidelor digitalice. Am Heart J 1982;104:289-302.

Brinn R, Brosen K, Gram LF, et al: oxidarea spartinei este practic eliminată la pacienţii trataţi cu chinidină. Br J Clin Pharmacol 1986;22:194-7.

Spires CJ, Murray S, Boobis AR, et al: Chinidina şi identificarea medicamentelor a căror eliminare este afectată la subiecţii clasificaţi ca metabolizatori săraci ai debrizochinei. Br J Clin Pharmacol 1986;22:739-43.

Guengerich FP, Muller-Enoch D, Blair IA: Oxidarea chinidinei de către citocromul P-450 hepatic uman. Mol Pharmacol 1986;30:287-95.

Mikus G, Ha HR, Vozeh S şi colab.: Farmacocinetica şi metabolismul chinidinei în metabolizatorii extensivi şi slabi ai spartinei. Eur J Clin Pharmacol 1986;31:69-72.

Brosen K, Gram LF, Haghfelt T, Bertilsson L: metabolizatorii extensivi ai debrisoquinului devin metabolizatori slabi în timpul tratamentului cu chinidină. Pharmacol Toxicol 1987;60:312-4.

Kornfeld P, Horowitz SH, Genkins G, Papatestas AE: Miastenia gravis demascată de agenţi antiaritmici. Mt Sinai J Med 1976;43:10-14.

Grogono AW: Anestezie pentru fibrilaţia atrială: Efectul chinidinei asupra relaxării musculare. Lancet 1963;2:1039-40.

Roden DM, Reele SB, Higgins SB şi colab.: Eficacitatea antiaritmică, farmacocinetica şi siguranţa N-acetilprocainamidei la subiecţii umani: comparaţie cu procainamida. Am J Cardiol 1980;46:463-68.

Funck-Brentano C, Lineberry MD, Light RT şi colab: Interacţiune farmacocinetică şi farmacodinamică asupra N-acetil procainamidă şi procainamidă la om. J Cardiovasc Pharmacol 1989;14:364-73.

Myerburg RJ, Kessler KM, Kiem I, et al: Relaţia dintre nivelurile plasmatice de procainamidă, supresia complexelor ventriculare premature şi prevenirea tahicardiei ventriculare recurente. Circulation 1981;64:280-90.

Giardina E-GV, Heissenbuttel RH, Bigger JT, Jr: Procainamidă intravenoasă intermitentă pentru tratarea aritmiilor ventriculare: corelaţia concentraţiei plasmatice cu efectul asupra aritmiei, electrocardiogramei şi tensiunii arteriale. Ann Intern Med 1973; 78:183-93.

Lima JJ, Goldfarb AL, Conti DR şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea perfuziilor cu procainamidă. Am J Cardiol 1979;43:98-105.

Karlsson E: Farmacocinetica clinică a procainamidei. Clin Pharmacokinet 1978;3:97-107.

du Souich P, Erill S: Metabolismul procainamidei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică, insuficienţă respiratorie cronică şi insuficienţă renală cronică. Eur J Clin Pharmacol 1978;14:21-27.

Kessler KM, Kayden DS, Estes DM şi colab.: Farmacocinetica procainamidei la pacienţii cu infarct miocardic acut sau insuficienţă cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 1986;7: 1131-9.

Somogyi A, McLean A, Heinzow B: Interacţiunea farmacocinetică cimetidină-procainamidă la om: dovezi ale competiţiei pentru secreţia tubulară a medicamentelor de bază. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:339-45.

Christian CD, Jr, Meredith CG, Speeg KV, Jr: Cimetidina inhibă clearance-ul renal al procainamidei. Clin Pharmacol Ther 1984;36:221-7.

Funck-Brentano C, Jared LL, Roden DM, Woosley RL: Interacţiunea procainamidei şi N-acetilprocainamidei la om. Tiraj 1987;76 (Suppl):IV-520.

Somogyi A, Bochner F: Efectul dependent de doză şi concentraţie al ranitidinei asupra dispoziţiei procainamidei şi clearance-ului renal la om. Br J Clin Pharmacol 1984;18:175-81.

Dubetz DK, Brown NN, Hooper WD şi colab.: Farmacocinetica şi biodisponibilitatea disopiramidei. (Scrisoare). Br J Clin Pharmacol 1978;6:279-81.

Rangno RE, Warnica W, Ogilvie RI şi colab: Corelaţia farmacocineticii disopiramidei cu eficacitatea în tahiaritmia ventriculară. J Int Med Res 1976;4 (Suppl 1):54-8.

Hinderling PH, Garrett ER: Farmacodinamica disopiramidei antiaritmice la oameni sănătoşi: corelaţia cineticii medicamentului şi efectul acestuia. J Pharmacokinet Biopharm 1976;4:231-42.

Meffin PJ, Robert EW, Winkle RA şi colab: Rolul legării proteinelor plasmatice dependente de concentraţie în dispoziţia disopiramidei. J Pharmacokinet Biopharm 1979;7:29-46.

Davies RF, Siddoway LA, Shaw L şi colab.: Disopiramida cu eliberare imediată versus controlată: importanţa legării saturabile. Clin Pharmacol Ther 1993;54(1):16-22.

Pedersen LE, Bonde J, Graudal NA şi colab.: Caracteristicile de legare cantitative şi calitative ale disopiramidei în ser de la pacienţii cu funcţie renală şi hepatică scăzută. Br J Clin Pharmacol 1987;23:41-6.

Edvardsson N, Olsson SB: Valoarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor antiaritmice. Eur Heart J 1987;8 (Suppl A):83-9.

Kumana CR, Rambihar VS, Tanser PH şi colab.: Un studiu controlat cu placebo pentru a determina eficacitatea fosfatului de disopiramidă orală pentru profilaxia disritmiilor ventriculare după infarctul miocardic acut. Br J Clin Pharmacol 1982; 14:519-27.

Podrid PJ, Schoenberger A, Lown B: Insuficienţă cardiacă congestivă cauzată de disopiramidă orală. N Engl J Med 1980;302:614-17.

Johnston A, Henry JA, Warrington SJ, Hamer NAJ: Farmacocinetica disopiramidei fosfatului oral la pacienţii cu insuficienţă renală. Br J Clin Pharmacol 1980;10:245-8.

Bonde J, Gradual NA, Pedersen LE, et al: Kinetics of disopyramide in reduced hepatic function. Eur J Clin Pharmacol 1986;31:73-7.

Risler T, Burk M, Peters U, et al: Despre interacţiunea dintre digoxină şi disopiramidă. Clin Pharmacol Ther 1983;34: 176-80.

Sylven C, Anderson P: Dovezi că disopiramida nu interacţionează cu warfarina. Br Med J 1983;286:1181.

Echizen H, Tanizaki M, Tatsuno J şi colab.: Identificarea CYP3A4 ca enzimă implicată în mono-N-dealchilarea enantiomerilor disopiramidei la om. Drug Metab Dispos 2000;28(8):937-44.

Kessler JM, Keys PW, Stattford RW: Interacţiunea disopiramidă şi fenitoină. Clin Pharm 1982;1:263-64.

Cumming AD, Robertson C: Interacţiunea dintre disopiramidă şi practolol. Br Med J 1979;2:1264.

Stenson RE, Constantino RT, Harrison DC: Interrelaţii între fluxul sanguin hepatic, debitul cardiac şi nivelurile sanguine ale lidocainei la om. Tiraj 1971;43:205-11.

Zito RA, Reid PR: Cinetica lidocainei prezisă de clearance-ul verdelui indocianinei. N Engl J Med 1978;298:1160-3.

Blumer J, Strong JM, Atkinson AJ, Jr: Potenţa convulsivă a lidocainei şi a metaboliţilor săi N-dealchilaţi. J Pharmacol Exp Ther 1973;186:31-6.

Narang PK, Crouthamel WG, Carliner NH, Fisher ML: Lidocaina şi metaboliţii săi activi. Clin Pharmacol Ther 1978;24:654-62.

Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA şi colab.: Farmacocinetica lidocainei în insuficienţa cardiacă avansată, bolile hepatice şi insuficienţa renală la om. Ann Intern Med 1973;78: 499-508.

Wyman MG, Slaughter RL, Farolino DA şi colab.: Tehnica în bolus multiplu pentru administrarea lidocainei în boala cardiacă ischemică acută. II. Tratamentul aritmiilor ventriculare refractare şi semnificaţia farmacocinetică a insuficienţei ventriculare stângi severe. J Am Coll Cardiol 1983;2:764-9.

Stargel WW, Shand DG, Routledge PA şi colab.: Comparaţie clinică a metodelor de perfuzie rapidă şi injecţie multiple pentru încărcarea cu lidocaină. Am Heart J 1981;102:872-6.

Alderman EL, Kerber RE, Harrison DC: Evaluarea rezistenţei la lidocaină la om folosind tehnici intermitente de perfuzie cu doze mari. Am J Cardiol 1974;34:342-9.

Richard C, Berdeaux A, Delion F şi colab: Efectul ventilaţiei mecanice asupra farmacocineticii medicamentelor hepatice. Chest 1986;90: 837-41.

LeLorier J, Grenon D, Latour Y şi colab.: Farmacocinetica lidocainei după perfuzii intravenoase prelungite în infarctul miocardic necomplicat. Ann Intern Med 1977;87:700-2.

Routledge PA, Shand DG, Barchowsky A, şi colab: Relaţia dintre glicoproteina acidă alfa1 şi dispoziţia lidocainei în infarctul miocardic. Clin Pharmacol Ther 1981;30:154-7.

Cote P, Harrison DC, Basile J, Schroeder JS: Interacţiunea hemodinamică a procainamidei şi lidocainei după infarct miocardic experimental. Am J Cardiol 1973;32:937-42.

Ochs HR, Carstens G, Greenblatt DJ: Reducerea clearance-ului lidocainei în timpul perfuziei continue şi prin administrarea concomitentă de propranolol. N Engl J Med 1980;303:373-7.

Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P şi colab: Implicarea CYP1A2 şi CYP3A4 în N-de-etilarea şi 3-hidroxilarea lidocainei la oameni. Drug Metab Dispos 2000;28(8): 959-65.

Feeley J, Wilkinson GR, McAllister CB, Wood AJJ: Toxicitate crescută şi clearance redus al lidocainei de către cimetidină. Ann Intern Med 1982;96:592-3.

Prescott LF, Clements JA, Pottage A: Absorbţia, distribuţia şi eliminarea mexiletinei. Postgrad Med J 1977;53 (Suppl 1):50-5.

Woosley RL, Wang T, Stone W şi colab.: Farmacologia, electrofiziologia şi farmacocinetica mexiletinei. Am Heart J 1984;107:1058-65.

Brown JE, Shand DG: Monitorizarea medicamentelor terapeutice a agenţilor antiaritmici. Clin Pharmacokinet 1982;7:125-48.

Beckett AH, Chidomere EC: Distribuţia, metabolismul şi excreţia mexiletinei la om. Postgrad Med J 1977;53 (Suppl 1):60-6.

Otani M, Fukuda T, Naohara M şi colab: Impactul CYP2D6*10 asupra farmacocineticii mexiletinei la voluntari adulţi sănătoşi. Eur J Clin Pharmacol 2003;59(5-6):395-9.

Campbell NPS, Kelley JG, Adgey AAJ, Shanks RG: Farmacologia clinică a mexiletinei. Br J Clin Pharmacol 1978;6: 103-8.

el Allaf D, Henrard L, Crochelet L, et al: Farmacocinetica mexiletinei în insuficienţa renală. Br J Clin Pharmacol 1982;14: 431-5.

Leahey EB, Jr, Giardina E-GV, Bigger JT, Jr: Efectul insuficienţei ventriculare asupra cineticii în stare de echilibru a mexiletinei. Clin Res 1980;26:239A.

Pentikainen PJ, Hietakorpi S, Halinen MO, Lampinen LM: Ciroza hepatică afectează semnificativ eliminarea mexiletinei. Eur J Clin Pharmacol 1986;30:83-8.

Campbell RWF: Mexiletine. N Engl J Med 1987;316:29-34.

Pentikainen PJ, Koivula IH, Hiltunen HA: Efectul tratamentului cu rifampicină asupra cineticii mexiletinei. Eur J Clin Pharmacol 1982;23:261-6.

Bigger JT, Jr: Interacţiunea mexiletinei cu alte medicamente cardiovasculare. Am Heart J 1984;107:1079-85.

McLeod AA, Stiles GL, Shand DG: Demonstrarea blocării beta adrenoceptorilor de către clorhidrat de propafenonă: studii clinice farmacologice, de legare a radioligandului şi de activare a adenilat-ciclazei. J Pharmacol Exp Ther 1984;228:461-6.

Siddoway LA, Thompson KA, McAllister CB şi colab.: Polimorfismul metabolismului şi dispoziţiei propafenonei la om: consecinţe clinice şi farmacocinetice. Circulation 1987;75:785-91.

Cai WM, Chen B, Cai MH şi colab.: Influenţa activităţii CYP2D6 asupra cineticii enantiomerilor de propafenonă la subiecţii chinezi. Br J Clin Pharmacol 1999;47(5):553-6.

Lee JT, Kroemer HK, Silberstein DJ şi colab: Rolul metabolismului medicamentului polimorf determinat genetic în blocul beta produs de propafenonă. N Engl J Med 1990: 322(25):1764-8.

Baker BJ, Dinh H, Kroskey D şi colab.: Efectul propafenonei asupra fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng. Am J Cardiol 1984;54 (Suppl):20D-2D.

Wagner F, Kalusche D, Trenk D şi colab.: Interacţiunea medicamentoasă între propafenonă şi metoprolol. Br J Clin Pharmacol 1987;24:213-20.

Funck-Brentano C, Kroemer HK, Pavlou H şi colab.: Interacţiune determinată genetic între propafenonă şi chinidină în doză mică: Rolul metaboliţilor activi în modularea efectului net al medicamentului. Br J Clin Pharmacol 1989;27:435-44.

Roden DM, Morike KE: Beta-blocare intensificată cu chinidină în timpul tratamentului cu propafenonă la subiecţi umani cu metabolizare extinsă. CPT 1994;55:28-34.

Conard GJ, Ober RE: Metabolismul flecainidei. Am J Cardiol 1984;53 (Suppl):41B-51B.

Roden DM, Woosley RL: Flecainidă. N Engl J Med 1986;315: 36-41.

Haefeli W, Bargetzi M, Follath F, Meyer UA: Inhibarea puternică a citocromului p450IID6 (debrisoquin 4-hidroxilază) de către flecainidă in vitro şi in vivo. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15:776-9.

Johnston A, Warrington S, Turner P: Farmacocinetica flecainidei la voluntari sănătoşi: influenţa pH-ului urinar. Br J Clin Pharmacol 1985;20:333-8.

Franciosa JA, Wilen M, Weeks CE, et al: Farmacocinetica şi efectele hemodinamice ale flecainidei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică cu debit scăzut (rezumat). J Am Coll Cardiol 1983;1:699.

Winkelman BR, Leinberger H: Toxicitatea flecainidei care pune viaţa în pericol: O abordare farmacodinamică. Ann Intern Med 1987;106:807-14.

Salerno DM, Granrud GA, Sharkey P şi colab.: Farmacodinamica şi efectele secundare ale acetatului de flecainidă. Clin Pharmacol Ther 1986;40:101-7.

Tjandra-Maga TB, van Hecken A, van Melle P şi colab.: farmacocinetica alterată a flecainidei orale de către cimetidină. Br J Clin Pharmacol 1986;22:108-10.

Săptămâni CE, Conard GJ, Kvam DC şi colab.: Efectul acetatului de flecainidă, un nou antiaritmic, asupra nivelurilor plasmatice de digoxină. J Clin Pharmacol 1986;26:27-31.

Lewis GP, Holtzman JL: Interacţiunea flecainidei cu digoxină şi propranolol. Am J Cardiol 1984;53 (Suppl):52B-7B.

Shea P, Lal R, Kim SS, et al: Flecainide şi interacţiune amiodarona. J Am Coll Cardiol 1986;7:1127-30.

Barbey JT, Sale ME, Woosley RL şi colab.: Evaluarea farmacocinetică, farmacodinamică şi a siguranţei unui regim de titrare accelerată a dozei de sotalol la subiecţii sănătoşi de vârstă mijlocie. Clin Pharmacol Ther 1999;66(1):91-9.

Pourbaix S, Berger Y, Desager JP şi colab: Biodisponibilitatea absolută a amiodaronei la subiecţii normali. Clin Pharmacol Ther 1985; 37:118-23.

Ha HR, Bigler L, Binder M şi colab.: Metabolismul amiodaronei (partea I): Identificarea unui nou metabolit hidroxilat al amiodaronei. Drug Metab Dispos 2001;29(2):152-8.

Adams PC, Holt DW, Storey GC şi colab: Amiodarona şi metabolitul său desetil: distribuţia tisulară şi modificările morfologice în timpul terapiei pe termen lung. Circulation 1985;72: 1064-75.

Nattel S, Davies M, Quantz M: Eficacitatea antiaritmică a amiodaronei şi dezetilamiodaronei, singure şi în combinaţie, la câinii cu infarct miocardic acut. Tiraj 1988;77:200-8.

Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, McKenna WJ: Farmacocinetica amiodaronei. Br J Clin Pract 1986;44 (Supliment):109-14.

Plomp TA, van Rossum JM, Robles de MEO, et al: Farmacocinetica şi distribuţia corporală a amiodaronei la om. Arzneimittelforschung 1984;34:513-20.

Siddoway LA, McAllister CB, Wilkinson GR şi colab: Dozarea amiodaronei: O propunere bazată pe farmacocinetica sa. Am Heart J 1983;106:951-6.

Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG şi colab: Amiodarona la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi aritmie ventriculară asimptomatică. Trial de supravieţuire a terapiei antiaritmice în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med 1995;333(2):77-82.

Cairns JA, Connolly SJ, Gent M, Roberts R: Mortalitatea post-infarct miocardic la pacienţii cu depolarizări premature ventriculare. Circulaţie 1991;84:550-7.

Escoubet B, Coumel P, Poirier JM şi colab: Suprimarea aritmiilor în câteva ore după o singură doză orală de amiodarona şi relaţia cu concentraţiile plasmatice şi miocardice. Am J Cardiol 1985;55:696-702.

Mostow ND, Vrobel TR, Noon D, Rakita L: Suprimarea rapidă a aritmiilor ventriculare complexe cu amiodarona orală în doză mare. Circulation 1986;73:1231-38.

Greenberg ML, Lerman BB, Shipe JR şi colab.: Relaţia dintre concentraţiile plasmatice de amiodaronă şi desetilamiodaronă şi efecte electrofiziologice, eficacitate şi toxicitate. J Am Coll Cardiol 1987;9:1148-55.

Larrey D, Tinel M, Letteron P şi colab.: Formarea unui complex inactiv de metabolit al citocromului P-450 Fe(II) după administrarea amiodaronei la şobolani, şoareci şi hamsteri. Biochem Pharmacol 1986;35:2213-20.

Almog S, Shafran N, Halkin H şi colab.: Mecanismul de potenţare a warfarinei de către amiodarona: inhibarea dependentă de doză şi concentraţie a eliminării warfarinei. Eur J Clin Pharmacol 1985;28:257-61.

Marcus FI: Interacţiuni medicamentoase cu amiodarona. Am Heart J 1983;106:924-30.

Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL: Interacţiuni medicamentoase potenţial semnificative ale medicamentelor antiaritmice de clasa III. Drug Saf 2003;26(6):421-38.

Fenster PE, White NW, Jr, Hanson CD: Evaluarea farmacocinetică a interacţiunii digoxină-amiodaronă. J Am Coll Cardiol 1985;5:108-12.

Coleman CI, Kalus JS, Caron MF şi colab.: Model of effect of magnesium profilaxis on frequency of torsades de pointes in ibutilide-treat patients. Am J Health Syst Pharm 2004;61(7): 685-8.

Walker DK, Alabaster CT, Congrave GS şi colab.: Semnificaţia metabolismului în dispoziţia şi acţiunea medicamentului antidisritmic, dofetilidă: studii in vitro şi corelaţie cu datele in vivo. Drug Metab Dispos 1996;24(4):447-45.

Abel S, Nichols DJ, Brearley CJ, Eve MD: Efectul cimetidinei şi ranitidinei asupra farmacocineticii şi farmacodinamicii unei doze unice de dofetilidă. Br J Clin Pharmacol 2000; 49(1):64-71.

Lerman BB, Belardinelli L: Electrofiziologia cardiacă a adenozinei: concepte de bază şi clinice. Circulation 1991;83,(5):1499-509.

Ellenbogen K, Thames M, DiMarco JP şi colab: Efectele electrofiziologice ale adenozinei în inima umană transplantată: Dovezi pentru suprasensibilitate. Circulation 1990;81:821-8.

Lerman BB, Wesley RC, Belardinelli L: Efectele electrofiziologice ale dipiridamolului asupra conducerii nodale atrioventriculare şi a tahicardiei supraventriculare: Rolul adenozinei endogene. Circulation 1989;80:1536-43.

DiMarco JP, Sellers TD, Lerman BB şi colab.: Utilizarea diagnostică şi terapeutică a adenozinei la pacienţii cu tahiaritmii supraventriculare. J Am Coll Cardiol 1985;6:417-25.

Capitolul 20

Tratament nonfarmacologic de tahiaritmii

David J. Callans şi Jason T. Jacobson

CUPRINS CAPITOLUL

Ablaţia cu cateter pentru tratamentul de Tahiaritmii 447
Consideraţii practice 447
revizuire a succesului ablaţiei cu cateter de Sindromul de aritmie specifică 448
Rezumat 455

Primatul terapiei medicamentoase antiaritmice pentru tratamentul multor tipuri de tahiaritmii a fost contestat pe mai multe fronturi. În primul rând, există o teamă tot mai mare de potenţialul de complicaţii care pun viaţa în pericol ale terapiei farmacologice, în special la pacienţii cu boală cardiacă structurală. Studiul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST) a arătat că pacienţii trataţi cu flecainidă şi encainidă s-au confruntat cu un risc de mortalitate în exces de trei ori comparativ cu placebo, în ciuda unei reduceri a ectopiei ambientale. Risc crescut de 2,6 ori de moarte aritmică; acest exces de risc a fost suportat aproape în întregime de pacienţii cu antecedente de insuficienţă cardiacă simptomatică. Deşi neobişnuită (<1%), proaritmia sub formă de torsada vârfurilor poate complica terapia cu medicamente care prelungesc repolarizarea cardiacă, chiar şi în absenţa bolilor cardiace structurale.3 O analiză a mortalităţii specifice de caz în populaţia studiului AFFIRM a arătat un risc crescut de deces non-cardiovascular (în special decese pulmonare şi legate de cancer) la pacienţii trataţi cu medicamente antitmice. grup, în ciuda ratelor similare de decese cardiovasculare în ambele grupuri.4 În al doilea rând, există o apreciere tot mai mare pentru efectele secundare „deranjante” ale terapiei farmacologice. De exemplu, în

studiul Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM)5, efectele secundare intolerabile care au dus la întreruperea terapiei medicamentoase au variat de la 16% pentru sotalol la 43% pentru imipramină; pacienţi suplimentari au dezvoltat efecte secundare în urmărirea pe termen lung, ceea ce a limitat şi mai mult terapia de succes. Aceste efecte secundare se adaugă la frustrarea resimţită atât de medici, cât şi de pacienţi. Necesitatea terapiei cronice, zilnice, pentru o tulburare paroxistica este greu de acceptat la nivel conceptual. În al treilea rând este dezvoltarea rapidă a tehnicilor nonfarmacologice care s-au dovedit a fi curative în unele sindroame de aritmie şi superioare terapiei farmacologice în multe altele.

Acest capitol oferă o privire de ansamblu specifică aritmiei a tehnicilor disponibile, eficacitatea actuală, efectele secundare procedurale şi consideraţiile viitoare ale terapiei nonfarmacologice. Deşi, în linii mari, acest subiect ar putea include o discuţie despre ablaţia chirurgicală şi terapia de stimulare, accentul predominant este pe ablaţia cu cateter. Discuţia despre utilizarea dispozitivelor electrice implantabile pentru gestionarea morţii subite cardiace se găseşte în capitolul 21.

ABLATIE DE CATETER PENTRU TRATAMENTUL TAHIARITMIILOR

Dezvoltarea tehnicilor moderne de ablaţie pe bază de cateter în anii 1980 şi 1990 a avut un efect remarcabil asupra tratamentului multor sindroame de aritmie. Progresele în aceste tehnici au eliminat în esenţă necesitatea intervenţiei chirurgicale pentru aritmie (cu excepţia tratamentului fibrilaţiei atriale), un domeniu care a fost viguros la începutul anilor 1990. Totuşi, aşa cum s-a subliniat mai târziu, rezultatele ablaţiei cu cateter sunt specifice sindromului. Deşi ablaţia cu cateter este terapia de primă linie pentru multe aritmii supraventriculare paroxistice, este în mare măsură paliativă pentru tahicardia ventriculară (TV) în cadrul bolii cardiace structurale şi în evoluţie (deşi progresează rapid) ca metodă de tratament al fibrilaţiei atriale. Ratele de succes diferenţiate, preferinţa pacientului şi datele referitoare atât la costul, cât şi la eficacitatea ablaţiei în comparaţie cu terapia medicamentoasă sunt consideraţii importante în determinarea rolului relativ al ablaţiei cu cateter în sindroamele aritmice specifice.

CONSIDERAŢII PRACTICE

Accentul general al terapiei de ablaţie, fie chirurgicală, fie pe bază de cateter, implică distrugerea selectivă a unui „parametru vulnerabil” al circuitului tahicardiei. În funcţie de aritmie, acest parametru poate fi identificat electrofiziologic sau anatomic. Ablaţia cu cateter necesită poziţionarea unui cateter pe baza înregistrării electrice şi a informaţiilor de imagistică fluoroscopică, ecocardiografică sau prin rezonanţă magnetică (adesea în combinaţie cu sisteme de cartografiere electroanatomică tridimensională) în această zonă critică şi livrarea unei forme de energie la vârful cateterului, ducând la distrugerea focală a miocardului. Deşi orice sursă de energie ar putea (teoretic) să producă această leziune, ablaţia cu cateter a fost revoluţionată odată cu introducerea energiei cu radiofrecvenţă. Ablaţia cu cateter a fost efectuată iniţial cu energie electrică de curent continuu, ceea ce a rezultat

leziuni neregulate, imprevizibile si efecte secundare semnificative, probabil cauzate de barotrauma.6

Energia de radiofrecvenţă distruge ţesutul prin încălzirea rezistivă în miocard direct în contact cu electrodul cateterului distal.7 Moartea ireversibilă a ţesutului are loc la temperaturi care depăşesc 50° C.8 Leziunile de radiofrecvenţă sunt omogene şi precise, cu centrii necrotici de 5 până la 6 mm în diametru şi 2 până la 3 mm adâncime (fig. 20-1).9 Două consideraţii biofizice limitează fundamental dimensiunea leziunilor de radiofrecvenţă: (1) transmisia de căldură se diminuează prin distanţa de la sursa de energie la a patra putere şi (2) temperaturile la interfaţa cateter/suprafaţa miocardică >100° C duc la formarea coagulului şi a bulelor de gaz, împiedicând livrarea ulterioară a curentului. Astfel, determinantul primar al succesului este capacitatea de a defini parametrul vulnerabil al aritmiei la o zonă mai mică decât volumul leziunii posibil cu tehnicile de radiofrecvenţă. Deşi aceasta este o limitare fundamentală, precizia necesară pentru a efectua cu succes ablaţia cu cateter oferă o oportunitate pentru o mai bună înţelegere a interacţiunii dintre substraturile anatomice şi electrofiziologice pentru aritmie.10 Cu toate acestea, dezvoltarea de noi surse de energie (de exemplu, laser, microunde, crioenergie sau energie focalizată cu ultrasunete) sau tehnici (de exemplu, irigare cu ultrasunete) sau tehnici (de exemplu, irigarea vârfurilor) care ar putea permite producţia de radiofrecvenţă mai utilă în aplicaţii selectate, în special pentru TV în contextul infarctului miocardic vindecat.

Figura 20-1 Histologia leziunii de ablaţie cu radiofrecvenţă. Se observă joncţiunea atrioventriculară (peretele atrial este superior, artera coronară este văzută în şanţul AV) cu o leziune de ablaţie (săgeată) la nivelul inelarului. Observaţi natura omogenă a leziunii. (Din Morady F: Ablaţia cu radiofrecvenţă ca tratament pentru aritmiile cardiace. N Engl J Med 1999;340:535.)

EXAMINARE A SUCCESULUI ABLATIEI CATETERULUI PRIN SINDROMUL DE ARITMIE SPECIFICA

Terapia de ablaţie cu cateter este practic întotdeauna curativă, cu rate scăzute de complicaţii şi costuri reduse pentru multe aritmii supraventriculare. Tehnicile bazate pe cateter pentru alte aritmii au mai puţin succes sau sunt în curs de dezvoltare.

Ablaţia cu cateter pentru tahiaritmii supraventriculare

Tahicardii mediate de căile accesorii

Căile accesorii sunt fascicule musculare microscopice care conectează atriul şi ventriculul, oferind o „bypass” a sistemului de conducere normal (Tabelele 20-1 şi 20-2). Căile manifeste (capabile de conducere antegradă) sunt prezente în sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW). Căile ascunse nu sunt evidente pe electrocardiograma de suprafaţă, dar pot

media totuşi reintrarea. Majoritatea aritmiilor simptomatice la pacienţii cu tracturi de bypass sunt asociate cu un complex QRS îngust, adică tahicardie supraventriculară ortodromică (SVT) - condusă antegradă prin nodul atrioventricular (AV), retrograd prin tractul bypass. Cu toate acestea, la pacienţii cu sindrom WPW, poate apărea tahicardie de mişcare de circ care conduce antegrad în jos pe tractul de bypass şi retrograd în sus pe nodul AV, precum şi conducerea rapidă a căii accesorii în timpul fibrilaţiei atriale, care poate duce la stop cardiac (risc anual estimat, 0,05% până la 0,5%11).

Ţinta pentru ablaţie în reintrarea mediată de calea accesorie este calea accesorie în sine (Fig. 20-2). Nodul AV este un alt loc vulnerabil, dar ablaţia sa poate necesita în cele din urmă terapia stimulatoare cardiace dacă conducerea tractului bypass antegrad eşuează, un fenomen care poate apărea la până la 20% dintre pacienţi. Căile accesorii pot apărea în orice locaţie din jurul inelelor AV, cu excepţia continuităţii aortomitrale. Mai mult de jumătate din toate căile accesorii se găsesc la peretele liber atrial stâng (62%) – a doua locaţie cea mai frecventă fiind spaţiul posteroseptal (21%).12 Căile accesorii atriale libere drepte (13%) şi anteroseptale (8%) sunt observate mai rar. Căile din partea stângă sunt eliminate fie printr-o retro-

Tabelul 20-1 Rate de succes aşteptate pentru ablaţia cu cateter (la centrele de trimitere)

AV, atrioventricular; FA, fibrilaţie atrială; FV, fibrilaţie ventriculară; TV, tahicardie ventriculară.

Figura 20-2 ECG de suprafaţă (I, aVF, V1, V6) şi electrograme intracardiace în timpul ablaţiei căii accesorii cu conducere antegradă. Observaţi prezenţa preexcitaţiei şi a unui interval PR scurt pe suprafaţa conductoarelor din partea stângă a trasării (începutul aplicării radiofrecvenţei). După 7 complexe QRS, intervalul PR creşte şi se pierde preexcitaţia (undă 8). ABL d, cateter de ablaţie distală; CS, cateter sinusal coronarian; RVA, cateter apical RV.

abord aortic de grad sau un abord transseptal la atriul stâng.13,14 Un mic procent din căile accesorii septale posterioare pot fi ablate cu succes cu un cateter poziţionat în sinusul coronar proximal, adesea în vena cardiacă medie sau o malformaţie venoasă.15

Ratele de succes acute în serii relativ mari publicate pentru ablaţia căilor accesorii în anii 1990 variază de la 71% la 100%.13,14,16-23 Experienţa multicentrică ulterioară raportează rate de succes independente de localizarea căii accesorii de 93% într-un studiu24 şi, numai în 1998, rate de 96% şi 794% pentru căile din stânga. căile pe partea dreaptă.12 Natura dependentă de locaţie a succesului ablaţiei pare să reflecte fluxul sanguin diferenţial şi contactul interfeţei cateter/ţesut (ambele influenţează dimensiunea leziunii)25, precum şi complexităţile anatomice ale regiunilor posteroseptale şi anteroseptale. Riscul de recidivă după ablaţia cu succes acut variază de la 3% la 9%.13,14,16-23 Se crede că recurenţa după pierderea iniţială a funcţiei tractului de bypass se datorează „ubirii" temporare cauzate de anomalii de perfuzie microvasculară în ţesutul din afara izotermei pentru moartea permanentă a ţesutului. a fost aplicat căilor accesorii persistente.27 Acest lucru a permis succesul cu ablaţia de la endocard, epicard sau ambele, cu ajutorul cartografierii epicardice. Complicaţiile ablaţiei căilor accesorii sunt neobişnuite şi par să scadă odată cu experienţa operatorului. În studiile citate aici, incidenţa complicaţiilor majore a fost de 2,5%.13,14,16-23 Cele mai frecvente complicaţii grave sunt blocul AV accidental cu ablaţie paraseptală şi tamponada cardiacă nefatală. Accidentul vascular cerebral tromboembolic poate apărea cu ablaţia căilor accesorii stângi, dar riscul este destul de scăzut (0,1%) cu anticoagularea procedurală. Decesul a fost raportat prin procedurile de ablaţie a căilor accesorii, deşi incidenţa sa este de aproximativ 0,1%.

Ablaţia cu cateter este considerată terapia de primă linie adecvată la pacienţii cu aritmii simptomatice mediate de căile accesorii, în special la pacienţii tineri care doresc să evite terapia farmacologică pe termen lung. Cost-eficacitatea ablaţiei a fost studiată în sindromul WPW, dar nu şi în cadrul căilor accesorii ascunse. Hogenhuis şi colegii11 au calculat un cost marginal favorabil de 6600 USD pe an de viaţă ajustat în funcţie de calitate câştigat pentru pacienţii simptomatici de 20 de ani.

Tratamentul pacienţilor asimptomatici cu căi accesorii detectate incidental este controversat. Preocuparea persistentă cu privire la prezenţa unui tract by-pass este prezentarea cu fibrilaţie atrială (care apare de obicei în urma unui episod de tahicardie ortodromică), cu conducere rapidă peste tractul by-pass determinând inducerea fibrilaţiei ventriculare. Privit astfel, cel mai important parametru este perioada refractară anterogradă a tractului bypass. Dispariţia bruscă a preexcitaţiei în timpul testului de efort sau dispariţia preexcitaţiei cu perfuzia de medicament antiaritmic de tip I identifică o cale accesorie ca risc scăzut de a provoca fibrilaţie ventriculară.28 Dacă testarea neinvazivă este neconcludentă, testarea invazivă şi ablaţia profilactică, dacă există un risc ridicat, caracteristicile individuale pot fi confirmate cel puţin la pacienţii cu risc ridicat, cel puţin o experienţă adecvată. laboratoare.28,29

Reintrarea ganglionilor atrioventricular

Reintrarea nodal AV (AVNRT) este cea mai frecventă tahicardie paroxistică supraventriculară (SVT), iar parametrul vulnerabil preferat este calea lentă (Fig. 20-3). De la dezvoltarea strategiilor de ablaţie selectivă pe cale lentă la începutul anilor 1990, ratele

de succes în serii publicate de ablaţie a AVNRT au variat de la 97% la 100%, cu un risc de blocare cardiacă de 0% la 1,5%.22,24,30-32. de recurenţă variază de la 0% la 2%.

Deşi AVNRT nu provoacă complicaţii care pun viaţa în pericol, provoacă simptome semnificative la mulţi pacienţi. Ablaţia cu cateter este o terapie sigură şi extrem de eficientă şi este considerată pe scară largă ca terapie de primă linie la pacienţii cu simptome puternice. O analiză a costurilor efectuată de Cheng şi colegii33 a demonstrat că ablaţia cu cateter a îmbunătăţit supravieţuirea ajustată în funcţie de calitate şi a dus la economii de costuri faţă de terapia farmacologică la pacienţii simptomatici cu AVNRT. Alternativ, deoarece această aritmie apare cel mai frecvent la pacienţii tineri, unii experţi sugerează că ablaţia ar trebui urmată numai după eşecul terapiei farmacologice relativ benigne, cum ar fi digitalice sau P-blocante cu doze mici, mai degrabă decât să-i expună la un risc de 1% de bloc cardiac accidental care necesită terapie de stimulare pe tot parcursul vieţii. În experienţa noastră, totuşi, terapia cu blocante P este adesea slab tolerată la pacienţii tineri.

Tahicardie atrială

Experienţa de ablaţie pentru tahicardia atrială este mai limitată din cauza infrecvenţei relative a acestei aritmii şi a lipsei inducţiei consistente în laboratorul de electrofiziologie.34 Parametrul vulnerabil pentru tahicardia atrială este locul focal de origine în miocardul atrial, recunoscut de locul de activare atrială cea mai precoce în timpul tahicardiei. Deşi anterior se credea că tahicardia atrială a apărut în mod constant din atriul drept la adulţi, în special de-a lungul cristei terminale34, frecvenţa şi importanţa (de exemplu, ca sursă pentru fibrilaţia atrială focală, vezi mai târziu) tahicardiei atriale stângi sunt acum recunoscute.

Serii contemporane de ablaţie a tahicardiei atriale raportează rate acute de succes de 80% până la 100% cu complicaţii rare şi un risc de recurenţă de 0% până la 25%.35-39 Registrul NASPE din 1998 a raportat o rată de succes de 70,2% şi o rată a complicaţiilor de 2,99%.12 două motive, totuşi. În primul rând, aceste serii raportează rata de succes la pacienţii care au studii de diagnostic necomplicate şi tahicardie atrială reproductibilă care poate fi cartografiată. O analiză adevărată a intenţiei de tratare ar arăta probabil o rată de succes mai mică, deoarece cartografierea şi ablaţia nu pot fi efectuate fără tahicardie atrială susţinută spontană sau inductibilă. În al doilea rând, tahicardia atrială care apare în cadrul unei boli cardiace congenitale reparate, adesea legate de incizia chirurgicală, poate fi mult mai dificil de abordat prin ablaţia cu cateter. Cu toate acestea, Kalman şi colegii40 au raportat succes la 15 din 18 pacienţi acuţi (21 din 26 de tahicardii) cu tahicardie „incisională" post-chirurgicală.

Din cauza naturii imprevizibile a tahicardiei atriale şi a gradului mai scăzut de eficacitate procedurală, ablaţia cu cateter este efectuată de obicei numai după ce terapia farmacologică nu are succes. Terapia de ablaţie primară nu se aplică tahicardiei atriale multifocale, dar această aritmie este ocazional tratată cu ablaţia nodului AV (vezi mai târziu).

Tahicardia sinusală inadecvată este o tahicardie automată neparoxistică, cu o undă P compatibilă cu originea nodului sinusal şi o rată exagerată de răspuns la catecolaminele endogene.41 Există o experienţă limitată publicată, care iniţial a sugerat că leziunile administrate intenţionat în regiunea nodulului sinusal pot controla simptomele la până la 90% dintre pacienţi42; simptomele recurente sunt totuşi frecvente şi adesea nu au legătură cu anomaliile de ritm. Complicaţiile modificării nodului sinusal includ bradicardia simptomatică care necesită stimulare la 10% dintre pacienţi. Experienţa ulterioară sugerează că ablaţia ghidată de ecocardiografie intracardiacă poate îmbunătăţi siguranţa şi eficacitatea.43,44.

Flutter atrial

Flutterul atrial tipic este cauzat de macroreintrarea în atriul drept; impulsul de reintrare este constrâns anatomic la „istmul" îngust al ţesutului dintre inelul tricuspidian şi vena cavă inferioară. Acest istm formează parametrul vulnerabil şi ţinta pentru ablaţia flutterului atrial.45 Mai multe studii au demonstrat superioritatea unei abordări anatomice a ablaţiei flutterului atrial, reducând ratele de recurenţă de la 25% la 5% la 10%.46-48 În această abordare, blocul de conducere a istmului bidirecţional este utilizat ca punct final, mai degrabă decât pentru terminarea flutterului şi subsecuţia atrială (fig. 20-4). Ratele de succes acute în aceste serii au fost mai mari de 90%, iar complicaţiile sunt rare. Registrul NASPE din 1998 a raportat o rată de succes acut de 86% cu o rată de recurenţă de 13%.12 O limitare a ablaţiei pentru flutterul atrial este incidenţa mare a fibrilaţiei atriale (până la 26%) după proceduri de succes49,50, ridicând suspiciunea cu privire la potenţialul efect proaritmic al ablaţiei. Cu toate acestea, Natale şi colegii51 au efectuat un studiu randomizat de ablaţie primară versus terapia antiaritmică pentru pacienţii cu flutter atrial fără fibrilaţie atrială. Strategia de ablaţie nu numai că a oferit un control mai bun al aritmiei şi a costat mai puţin decât strategia farmacologică, dar a oferit şi o mai mare libertate de fibrilaţie atrială în urmărire. Aceste observaţii, precum şi profilul de înaltă eficacitate şi risc scăzut al ablaţiei cu cateter în acest context, susţin că ablaţia este terapia de primă linie adecvată pentru pacienţii simptomatici cu flutter atrial.

Flutterul atrial atipic (adică, nu dependent de istmul cavotricuspid; în special flutterul atrial stâng) este o entitate cea mai mare.

Figura 20-5 (Vezi şi Placa de culoare 20-5.) Trei

Harta dimensională de activare electroanatomică a tahicardiei atriale provenite din inelul mitral. Vedere oblică anterioară dreaptă a hărţii atriale stângi. Cea mai timpurie activare este indicată cu roşu; cel mai recent în violet. Ablaţia cu radiofrecvenţă a terminat această tahicardie cu o singură aplicare (punct roşu). Punctul galben este locaţia fasciculului His în atriul drept.

frecvent întâlnită la pacienţii cu cicatrici atriale, fie din cauza bolilor cardiace structurale coexistente, fie după o intervenţie chirurgicală cardiacă.52 O etiologie mai contemporană a flutterului atrial stâng este terapia ablativă anterioară a fibrilaţiei atriale (vezi mai târziu).53-55 Folosind o abordare transseptală şi sisteme moderne de cartografiere (Fig. 20-5), multe dintre aceste arhii pot fi eliminate cu succes55,52.

Fibrilaţia atrială

De când s-a dat seama că fibrilaţia atrială este adesea iniţiată de depolarizări ectopice cu originea în venele pulmonare din apropierea ataşării acestora cu atriul stâng,56 evoluţia ablaţiei pentru tratamentul acestei aritmii omniprezente a fost rapidă şi semnificativă. De-a lungul procesului de descoperire, a avut loc o dezbatere conceptuală cu privire la care ar trebui să fie ţinta ablaţiei.

„Ablaţia declanşatoare" se referă la procedura care vizează focarele ectopice atriale care se declanşează în timpul perioadei vulnerabile a atriilor (adică, repolarizare eterogenă), ducând la fibrilaţie atrială. Entitatea de fibrilaţie atrială focală este un sindrom de paroxisme frecvente de fibrilaţie atrială la pacienţii tineri fără boală cardiacă structurală; acest sindrom este „declanşat" de tahicardie atrială rapidă, dar uniformă.57,58 Declanşatorii atriali pentru fibrilaţia atrială focală sunt cel mai adesea localizaţi în venele pulmonare şi au fost ablaţi cu succes acolo,56,58 dar au fost implicate şi alte locuri netede a atriului stâng, crista terminalis, creasta lui Eustachian şi vena cavă superioară. Ablaţia venelor pulmonare a evoluat de la o tehnică care vizează ablaţia locului de descărcare focală din interiorul venei la izolarea electrică a venei chiar în afara ostiumului său. Acest lucru a fost necesar de dezvoltarea stenozei venei pulmonare după ablaţia în interiorul venei şi, de asemenea, de concepţie.

Figura 20-6 (Vezi şi Planşa colorată 20-6.) Izolarea segmentară a venei pulmonare. O hartă electroanatomică a atriului stâng este prezentată într-o vedere posteroanterior. Venele pulmonare superioare şi inferioare stângi sunt indicate cu violet şi albastru pe stânga; venele pulmonare drepte superioare, mijlocii şi inferioare sunt indicate în galben, roz şi portocaliu în dreapta. Punctele roşii indică aplicaţii de radiofrecvenţă (RF) cu putere maximă, în timp ce punctele roz indică aplicaţii RF cu putere redusă şi de scurtă durată în apropierea esofagului.

riscul de a lăsa în urmă ţesut venos pulmonar proximal potenţial aritmic.59-61 Izolarea venelor se realizează de obicei prin ablaţia unui segment al ostiumului (Fig. 20-6)62,63 fără a-l înconjura total, minimizând astfel riscul de stenoză. Leziunile de ablaţie sunt create înconjurând vena pulmonară până când aceasta a fost izolată electric.

„Ablaţia de substrat" se referă la ţintirea muşchiului atrial care este responsabil pentru menţinerea fibrilaţiei atriale după iniţierea unei bătăi ectopice. Zona resimţită a fi cea mai

importantă ca substrat este atriul posterior stâng, delimitat de ostia venei pulmonare. Crearea de leziuni RF largi, încercuitoare în jurul venelor pulmonare (ablaţia cu cateter cu suprafaţă largă) nu numai că blochează bătăile ectopice de iniţiere, dar pare să modifice şi substratul.54,64,65 Cu această abordare, izolarea electrică a venelor pulmonare nu este scopul şi nu este atinsă frecvent. O altă abordare care vizează modificarea substratului pentru AF a fost propusă de Nadamanee şi colegii săi.66 Această tehnică implică cartografierea ambelor atrii în căutarea unor electrograme fracţionate complexe (cu mai multe vârfuri sau continue) despre care se crede că sunt „punctele de ancorare" pentru waveletele care conduc AF. Aceşti investigatori au găsit aceste electrograme în nouă zone în ambele atrii şi raportează o rată de succes comparabilă atât cu izolarea segmentară a venei pulmonare, cât şi cu ablaţia cu cateter pe suprafaţă largă. În cele din urmă, au fost sugerate, de asemenea, cartografierea sistemului nervos cardiac intrinsec şi ţintirea leziunilor de ablaţie pentru a modifica efectele vagale asupra atriului.67,68.

În ciuda abordărilor diferite ale ablaţiei FA, ratele de succes par comparabile între toate tehnicile (85% până la 91% lipsă de FA simptomatică cu sau fără medicamente antiaritmice)59,65,66,69,70 şi comparaţiile randomizate ale ablaţiei cu cateter pe suprafaţă largă şi izolarea venelor pulmonare sunt puţine şi oarecum rezervate pentru pacienţii cu FA a fost iniţial conflictuală54. FA paroxistică cu inimi structural normal, cei cu FA persistentă şi boli cardiace concomitente (de exemplu, cardiomiopatie, boală valvulară şi aşa mai departe) au demonstrat, de asemenea, beneficii de pe urma procedurii69, deşi cu rate scăzute de succes. Majoritatea pacienţilor sunt consideraţi candidaţi după eşecul iniţial al terapiei medicamentoase antiaritmice. În plus, diverse serii au abordări inconsecvente cu privire la necesitatea terapiei medicamentoase antiaritmice „adjuvante" după o ablaţie mai puţin decât complet reuşită. Rămâne de văzut care abordare va produce cel mai mare beneficiu pentru anumite subgrupuri de pacienţi.

Rezultatele multor studii arată eficacitatea ablaţiei pentru controlul FA simptomatică, dar trebuie avută prudenţă la interpretarea datelor. Cele mai multe studii raportează un obiectiv primar al recurenţei simptomatice a FA şi efectuează monitorizare ambulatorie limitată pentru aritmii după ablaţie. Deşi populaţia de pacienţi inclusă în aceste serii este foarte simptomatică, devine clar odată cu o monitorizare mai intensă că chiar şi pacienţii simptomatici pot avea episoade frecvente de FA asimptomatică, atât înainte, cât şi (mai frecvent) după ablaţia cu cateter.72 Acest fenomen a fost găsit şi de Karch şi colegii71 într-o comparaţie randomizată a izolării venelor pulmonare şi a tratamentului cu suprafaţă largă de AF. În ciuda lipsei semnificative de recidivă simptomatică în ambele grupuri (54% pentru ablaţia pe suprafaţă largă şi 82% pentru izolarea venelor pulmonare), monitorizarea Holter de 7 zile la 6 luni a arătat tahiaritmii atriale la 58% şi, respectiv, 34% dintre pacienţi din fiecare grup. Aceste rezultate sugerează că percepţia pacientului despre FA se poate schimba după ablaţie. Mai important, aceste date avertizează împotriva întreruperii anticoagulării după ablaţie la pacienţii care au controlul cu succes al simptomelor fără utilizarea unei monitorizări extinse pentru a confirma controlul aritmiei.

Ablaţia în atriul stâng prezintă un anumit risc. Într-un studiu mondial privind ablaţia FA59, Cappato şi asociaţii au constatat o incidenţă de 0,94% a CVA/AIT şi o incidenţă de 1,63% a stenozei venei pulmonare (aproximativ jumătate dintre cazuri au fost simptomatice). O complicaţie de temut observată mai întâi de chirurgii cardio-toracici care efectuează ablaţia pentru FA în sala de operaţie73 şi cel mai recent de electrofiziologii care efectuează ablaţia percutanată a FA74 este fistula atrioesofagiană. Această complicaţie se manifestă de obicei la 1 până la 4 săptămâni după procedură şi poate apărea cu simptome de accident vascular cerebral criptogen, endocardită sau hematemeză. Pacienţii pot dezvolta embolii aeriene sistemice (mai ales dacă sunt supuşi la esofagoscopie), sângerări gastrointestinale sau mediastinită. Deşi fenomenul în sine este extrem de rar, rata mortalităţii este ridicată (50%). Tratamentul depinde de detectarea imediată şi corectarea chirurgicală. Noi tehnici imagistice intraprocedurale, cum ar fi ecocardiografia intracardiacă şi înghiţirea cu bariu, au fost folosite pentru a încerca să elimine această complicaţie.

Ablaţia joncţiunii atrioventriculare pentru controlul frecvenţei ventriculare

Există tot mai multe dovezi care sugerează că frecvenţa ventriculară necontrolată în timpul fibrilaţiei atriale cauzează frecvent miopatie legată de tahicardie (vezi capitolul 24).75 Acest lucru este deosebit de îngrijorător în prezenţa bolilor cardiace structurale preexistente deoarece aceşti pacienţi prezintă un risc ridicat de complicaţii ale terapiei antiaritmice şi sunt mai puţin susceptibili de a tolera efectele inotropice negative ale agenţilor AV-blocante fără inotropi. Ablaţia cu cateter a joncţiunii AV a fost prima strategie de succes de rutină folosind energia de radiofrecvenţă; chiar şi în serii publicate timpurii, ratele de succes acut au fost de 98% până la 100%.76,77 În Registrul NASPE din 1998, rata de succes acut a fost de 97,6% cu un risc de recidivă de 3%.12 Comparaţiile randomizate ale ablaţiei cu terapia medicală au demonstrat un control simptomatic mai bun şi ameliorare a simptomelor ventriculare stângi (LV79) în ciuda funcţiei ventriculare stângi (LV79). două limitări importante ale ablaţiei joncţiunii AV. Primul implică dependenţa necesară de stimulator cardiac pentru suportul frecvenţei ventriculare şi complicaţiile potenţiale care rezultă din defecţiunea sistemului de stimulare. În ultimii ani, a devenit clar că stimularea ventriculului drept (VD) poate fi dăunătoare, în special la pacienţii cu funcţia VS compromisă. Stimularea VD produce o contracţie ventriculară asincronă analogă cu cea observată la pacienţii cu bloc de ramură stângă. Ca răspuns, studiul PAVE (ACC 2004) a investigat implantarea profilactică a stimulatoarelor cardiace biventriculare la pacienţii supuşi ablaţiei joncţiunii AV. Acest studiu a constatat că pacienţii trataţi cu un stimulator cardiac biventricular au avut performanţe mai bune la un test de mers de 6 minute şi că fracţia de ejecţie VS a fost păstrată, spre deosebire de o scădere de 4,2% la pacienţii trataţi cu stimulare VD după ablaţie.

Ablaţia cu cateter pentru tahiaritmii ventriculare

Tahicardie ventriculară idiopatică

Există mai multe sindroame distinctive ale TV care apar la pacienţii fără boală cardiacă structurală, care sunt recunoscute după caracteristicile lor electrocardiografice: TV

ventriculară dreaptă (VD) şi tahicardie idiopatică a ventriculului ventricular (midseptal) (vezi Tabelele 20-1 şi 20-2). Mai rar, TV idiopatică poate apărea din alte locuri din ventriculul drept sau stâng. Tahicardia tractului de ieşire al VD are o morfologie de bloc de ramură stângă şi axa inferioară pe ECG de suprafaţă cu 12 derivaţii şi, de obicei, se manifestă ca salve de TV nesusţinută precipitate de efort sau emoţie. Este de obicei mapat chiar sub valva pulmonară pe aspectul septal al tractului de ieşire al VD.80 Serii de ablaţii cu cateter au demonstrat rate acute de succes de peste 85%, cu rate scăzute de complicaţii,80-82, deşi au fost raportate decese legate de procedură82. tranziţie precordială mai timpurie (înainte de V3), care indică un tract de ieşire VS83 sau origine epicardică.84 VT midseptal VS se distinge prin blocul său de ramură dreaptă, morfologia ECG axului superior stâng. Hartizarea VS localizează această tahicardie în partea inferioară a septului; adesea, activarea fibrelor Purkinje precede activarea ventriculară locală la locul de origine atât în ritmul sinusal, cât şi în timpul TV.85 Deşi experienţa publicată este limitată de incidenţa relativ rară a acestei aritmii, mai multe studii au arătat rate acute de succes de 85% până la 100% fără complicaţii procedurale.83,84,86 Datorită eficacităţii celor două forme predominante. TV idiopatică, precum şi riscul relativ scăzut, este recomandată la pacienţii cu simptome persistente în ciuda terapiei medicamentoase (de obicei P-blocante şi antagonişti ai canalelor de calciu) sau atunci când pacientul individual preferă terapia de ablaţie decât terapia medicamentoasă. Prin extensie, deşi fără sprijinul experienţei publicate, ablaţia cu cateter poate fi eficientă în tratarea TV idiopatică care nu se potriveşte acestor sindroame clinice bine descrise.

Tahicardie ventriculară la pacienţi

cu boală cardiacă structurală

TV susţinută, monomorfă, poate complica mai multe forme de boli de inimă, inclusiv boala coronariană, cardiomiopatia dilatată neischemică, displazia/cardiomiopatia VD şi boala cardiacă sarcoidă. Cel mai frecvent şi mai bine înţeles substrat anatomic pentru TV este infarctul miocardic vindecat, în care conducerea lentă şi discontinuă în zona de frontieră supravieţuitoare a infarctului permite stabilirea unor circuite de reintrare stabile.87 Locurile de origine a aritmiei sunt recunoscute prin amplitudine redusă, fracţionat endocardic (marcaj electrosilogici de reentrie lentă, fig. 20-7).88 Electrogramele endocardice similare pot ghida cartografierea cateterului în alte forme de boală cardiacă.89,90 În cardiomiopatia VD, cardiomiopatia legată de sarcoid şi cardiomiopatia dilatată idiopatică, anomaliile electrogramei sunt de obicei localizate în zonele perivalvulare; în cardiomiopatia dilatativă predomină uneori anomaliile electrogramei epicardice.91

Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă s-a dovedit a fi modest eficientă la o minoritate de pacienţi bine selectaţi cu TV în contextul infarctului vindecat.92-94 Mai mulţi factori limitează succesul ablaţiei TV în acest cadru.10 În primul rând, deşi pacienţii au adesea o morfologie clinică „dominantă", frecvent întâlnită, substratul anatomic care se va dezvolta de obicei în alte morfologie VT. Chiar şi după ablaţia cu succes a unei morfologii dominante, substratul TV rămâne în mare parte nealterat, iar ablaţia TV nu este privită ca o procedură

curativă. În al doilea rând, zonele critice pentru circuitul TV sunt uneori localizate adânc în cicatricea infarctului; leziunile de radiofrecvenţă nu sunt capabile să pătrundă adânc în miocardul cicatrizat.9 Tehnologiile mai noi pentru furnizarea de energie, cum ar fi radiofrecvenţa irigată, ajută la depăşirea acestei limitări.95 În al treilea rând, metodele tradiţionale pentru localizarea TV necesită cartografiere prelungită în timpul TV, o afecţiune pe care mulţi pacienţi cu funcţie ventriculară slabă nu o pot tolera. Tehnicile de leziuni de ablaţie liniară dirijate în mare parte anatomic (Fig. 20-8) s-au dovedit a fi utile în VT slab tolerată, necartografiabilă.96 Prognosticul pentru pacienţii care prezintă episoade TV suficient de frecvente pentru a fi luate în considerare pentru ablaţie este sumbru, reflectând cel mai probabil stadiul avansat al cardiomiopatiei ischemice. Datele din seria de ablaţie variază între 12% şi 30% mortalitate la 36 până la 40 de luni, până la 51% la 5 ani.97-99

Având în vedere aceste limitări, eficacitatea raportată în studiile publicate pentru ablaţia TV variază de la 67% la 96%.92-94.100-102 Registrul NASPE din 1998 a raportat o rată de succes dezamăgitoare de 59%, cu o incidenţă a complicaţiilor de 3,8%.12 Este important să reţinem populaţia totală de pacienţi 10%, cu natura estimată de aproximativ 10%. TV susţinută.92 O analiză cu intenţie de tratare a demonstrat ablaţia cu succes a doar 58% dintre pacienţii suspectaţi a fi candidaţi pentru ablaţia TV; această rată de succes a crescut la 71% după includerea mai multor proceduri.94 Riscul acestor proceduri este mai mare decât în alte situaţii din cauza abordării pe partea stângă (în special în cadrul bolii aterosclerotice) şi a stării generale a pacienţilor. Complicaţiile grave apar la aproximativ 2% dintre pacienţi şi includ accidentul vascular cerebral şi decesul.92-94,100-102 Deşi TV care a fost vizată pentru ablaţie reapare în mai puţin de 10% din cazuri în urmărire, apariţia unei noi morfologii TV este probabilă. Din acest motiv, în prezent recomandăm back-up-ul ICD la toţi pacienţii care sunt supuşi ablaţiei TV.103

Pacienţii care par să beneficieze cel mai mult de pe urma acestei proceduri sunt cei cu TV neîncetată sau care au primit şocuri multiple de defibrilator pentru TV relativ lentă care nu răspunde la terapia medicamentoasă antiaritmică adjuvantă sau stimularea antitahicardică. Analiza acestei strategii a arătat că a îmbunătăţit semnificativ calitatea vieţii pacienţilor.104 Unii investigatori aplică şi ablaţia TV ca terapie primară la pacienţii care prezintă TV bine tolerată.102 În experienţa noastră, totuşi, prezentarea cu TV bine tolerată nu prezice că episoadele TV recurente vor fi, de asemenea, tolerate, în special după ablaţie103,105.

Pacienţii cu cardiomiopatie dilatată neischemică şi TV pot beneficia, de asemenea, de ablaţia cu radiofrecvenţă.91,106 În timp ce majoritatea TV la aceşti pacienţi este reintrată în etiologie, poate apărea şi VT cu ramuri fasciculare/fasciculare şi focale.91,107. ramură.108 Deşi BBR TV este observată la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă, TV intramiocardică reintrată este forma predominantă în această populaţie. Metodele de ablaţie utilizate la pacienţii cu TV în cadrul infarctului vindecat au fost aplicate TV în cardiomiopatie dilatativă cu succes similar (deşi oarecum mai scăzut). Unii dintre aceşti pacienţi pot avea circuite sau focare TV care sunt localizate pe suprafaţa epicardică a inimii, iar printr-o tehnică descrisă recent de Sosa şi colegii, acestea pot fi accesate pericardei. ablată cu succes în laboratorul de

electrofiziologie.91 În ciuda acestor progrese, ablația este considerată ca terapie adjuvantă terapiei cu ICD la pacienții cu TV în contextul bolii cardiace structurale.

Fibrilația ventriculară și tahicardia ventriculară polimorfă

Datorită, în parte, succesului ablației pentru fibrilația atrială, ipoteza de declanșare a inițierii aritmiei a fost aplicată în tratamentul fibrilației ventriculare (FV) cu tehnici ablative. Pacienții selectați cu FV și TV polimorfă (PMVT) din cauza etiologiilor variate, cum ar fi sindromul Brugada și sindromul QT lung,110 post-infarct,111 și VF112 idiopatică, au obținut controlul FV prin cartografierea și ablația batailor ventriculare premature declanșante care le inițiază tahiaritmia. Aceste bătăi premature provin cel mai adesea din sistemul Purkinje, dar pot apărea și din tractul de ieșire al ventriculului drept.110,111,112 Literatura de specialitate este limitată la rapoartele de caz și la serii de cazuri în acest moment și, prin urmare, implantarea ICD rămâne terapia preferată, în timp ce ablația poate fi luată în considerare la pacienții cu șocuri ICD frecvente în situația de aritmie necontrolată.

REZUMAT

Evoluțiile în terapia nonfarmacologică au eclipsat rezultatele posibile cu medicamentele antiaritmice în multe sindroame de aritmie. Terapia de ablație cu cateter este foarte eficientă într-o varietate de aritmii supraventriculare. Extinderea acestui succes la majoritatea pacienților cu TV și FV, în special în cazul bolilor cardiace structurale, așteaptă îmbunătățiri tehnologice, precum și îmbunătățiri în înțelegerea substratului aritmiei.

Referințe

Cercetătorii studiului de suprimare a aritmiei cardiace (CAST): Raport preliminar: Efectul encainidei și flecainidei asupra mortalității într-un studiu randomizat de suprimare a aritmiei după infarctul miocardic. N Engl J Med 1989; 321:406-12.

Flaker GC, Blackshear JL, McBride R și colab.: Terapia cu medicamente antiaritmice și mortalitatea cardiacă în fibrilația atrială: Prevenirea accidentului vascular cerebral în investigatorii de fibrilație atrială. J Am Coll Cardiol 1992;20:527-32.

Thibault B, Nattel S: Managementul optim cu medicamente antiaritmice de clasa I și clasa III trebuie făcut în ambulatoriu: Protagonist. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:472-81.

Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J și colab.: Analiza mortalității cauzate specifice în studiul Investigarea de urmărire a fibrilației atriale a managementului ritmului (AFFIRM). Circulație. 2004;109:1973-80.

Mason JW: O comparație a șapte medicamente antiaritmice la pacienții cu tahiaritmii ventriculare: studiu electrofiziologic versus investigatori de monitorizare electrocardiografică. N Engl J Med. 1993;329:452-8.

Evans GT, Jr., Scheinman MM, Scheinman MM, şi colab. Registrul de cartografiere şi ablaţie cardiacă percutanată: rezumatul final al rezultatelor. Pacing Clin Electrophysiol 1988;11: 1621-6.

Borggreffe M, Hindricks G, Havercamp W, Breithardt G: Ablaţia cu cateter folosind energia de radiofrecvenţă. Clin Cardiol 1990;13(2):127-31.

Nath S, Lynch C, 3rd, Whayne JG, Haines DE: Efectele electrofiziologice celulare ale hipertermiei asupra muşchiului papilar izolat de cobai: Implicaţii pentru ablaţia cu cateter. Circulation 1993;88:1826-31.

Simmers TA, Wittkampf FH, Hauer RN, Robles de Medina EO: Creşterea leziunilor ventriculare in vivo în ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă. Pacing Clin Electrophysiol 1994;17:523-31.

Callans DJ, Schwartzman D, Gottlieb CD, Marchlinski FE: Perspective în electrofiziologia tahicardiei ventriculare dobândite prin experienţa ablaţiei cu cateter: „Învăţare în timp ce arde." J Cardiovasc Electrophysiol 1994;5:877-94.

Hogenhuis W, Stevens SK, Wang P şi colab: Cost-eficacitatea ablaţiei cu radiofrecvenţă în comparaţie cu alte strategii în sindromul Wolff-Parkinson-White. Tiraj 1993;88: II437-46.

Scheinman MM, Huang S: Registrul prospectiv de ablaţie cu cateter NASPE din 1998. Stimularea Clin Electrophysiol. 2000;23: 1020-8.

Swartz JF, Tracy CM, Fletcher RD: Ablaţia cu cateter endocardic cu radiofrecvenţă a locurilor de inserţie atrială accesorii căii atrioventriculare. Circulation 1993;87:487-99.

Deshpande SS, Bremner S, Sra JS şi colab.: Ablaţia căilor accesorii peretelui liber stâng folosind energia de radiofrecvenţă la locul de inserţie atrială: abordare transseptală versus transaortică. J Cardiovasc Electrophysiol 1994;5:219-31.

Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a căilor accesorii laterale stângi prin sinusul coronar. Circulaţie. 1992;86:1464-8.

Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, et al: Ablaţia cu cateter a căilor atrioventriculare accesorii (sindrom Wolf-Parkinson-White) prin curent de radiofrecvenţă. N Engl J Med 1991;324:1605-11.

Kuck KH, Schluter M, Geiger M, Siebels J, Duckeck W: Ablaţia cu cateter de curent cu radiofrecvenţă a căilor atrioventriculare accesorii. Lancet. 1991;337:1557-61.

Leather RA, Leitch JW, Klein GJ şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a căilor accesorii: O experienţă de învăţare. Am J Cardiol 1991;68:1651-5.

Schluter M, Geiger M, Siebels J, et al: Ablaţia cu cateter folosind curent de radiofrecvenţă pentru a vindeca pacienţii simptomatici cu tahiaritmii legate de o cale atrioventriculară accesorie. Circulation 1991;84:1644-61.

Calkins H, Langberg J, Sousa J şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a conexiunilor atrioventriculare accesorii la 250 de pacienţi: abordare terapeutică abreviată a sindromului Wolff-Parkinson-White. Circulation 1992;85:1337-46.

Lesh MD, Van Hare GF, Schamp DJ şi colab.: Ablaţia cu cateter percutanat curativ folosind energia de radiofrecvenţă pentru căile accesorii în toate locaţiile: Rezultate la 100 de pacienţi consecutivi. J Am Coll Cardiol 1992;19:1303-9.

Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ: Rolul ablaţiei cu radiofrecvenţă în managementul aritmiilor supraventriculare: experienţă la 760 de pacienţi consecutivi. J Cardiovasc Electrophysiol 1993;4:371-89.

Haissaguerre M, Gaita F, Marcus FI, Clementy J: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a căilor accesorii: O revizuire contemporană. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5:532-52.

Calkins H, Yong P, Miller JM şi colab.: Ablaţia cu cateter a căilor accesorii, tahicardia reintratoare nodale atrioventriculară şi joncţiunea atrioventriculară: Rezultatele finale ale unui studiu clinic prospectiv, multicentric. Grupul de anchetatori multicentri Atakr. Circulation 1999;99:262-70.

Haines D: Determinanţi ai dimensiunii leziunii în timpul ablaţiei cu cateter cu radiofrecvenţă: Rolul presiunii de contact electrod-ţesut şi durata eliberării energiei. J Cardiovasc Electrophysiol 1991;2:509-515.

Nath S, Whayne JG, Kaul S, et al: Efectele ablaţiei cateterului cu radiofrecvenţă asupra fluxului sanguin miocardic regional: mecanism posibil pentru rezultatul electrofiziologic târziu. Circulation 1994;89:2667-72.

Valderrabano M, Cesario DA, Ji S şi colab.: Cartografia epicardică percutanată în timpul ablaţiei căilor accesorii dificile ca alternativă la chirurgia cardiacă. Ritmul inimii 2004;1:311-16.

Wellens HJ: Ar trebui efectuată ablaţia cu cateter la pacienţii asimptomatici cu sindrom Wolff-Parkinson-White? Când se efectuează ablaţia cu cateter la pacienţii asimptomatici cu electrocardiogramă Wolff-Parkinson-White. Circulation 2005;112:2201-7; discuţie 2216.

Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, et al: Utilitatea testării electrofiziologice invazive pentru a stratifica riscul de evenimente aritmice la pacienţii asimptomatici cu model Wolff-Parkinson-White: Rezultatele unui studiu prospectiv mare de urmărire pe termen lung. J Am Coll Cardiol 2003;41:239-44.

Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, şi colab: Tratamentul tahicardiei supraventriculare datorate reintrarii nodale atrioventriculare, prin ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a conducerii pe cale lentă. N Engl J Med 1992;327:313-8.

Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS şi colab.: Ablaţia transcateteră selectivă a căilor rapide şi lente folosind energia de radiofrecvenţă la pacienţii cu tahicardie reintratoare nodale atrioventriculară. Circulation 1992;85:1318-28.

Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ: Ablaţia selectivă prin radiofrecvenţă a căii lente pentru tratamentul tahicardiei nodale reintrante atrioventriculare: Dovezi pentru implicarea miocardului perinodal în circuitul reintrant. Circulation 1992;85:1675-88.

Cheng CH, Sanders GD, Hlatky MA şi colab: Cost-eficacitatea ablaţiei cu radiofrecvenţă pentru tahicardia supraventriculară. Ann Intern Med 2000;133:864-76.

Callans DJ, Schwartzman D, Gottlieb CD, Marchlinski FE: Perspective în electrofiziologia aritmiilor atriale dobândite prin experienţa de ablaţie cu cateter: „Învăţare în timp ce arde, partea a II-a". J Cardiovasc Electrophysiol 1995;6:229-43.

Kay GN, Chong F, Epstein AE şi colab.: Ablaţia cu radiofrecvenţă pentru tratamentul tahicardiilor atriale primare. J Am Coll Cardiol 1993;21:901-9.

Tracy CM, Swartz JF, Fletcher RD şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a tahicardiei atriale ectopice folosind cartografierea secvenţei de activare ritmată. J Am Coll Cardiol 1993;21: 910-7.

Goldberger J, Kall J, Ehlert F şi colab.: Eficacitatea ablaţiei cateterului cu radiofrecvenţă pentru tratamentul tahicardiei atriale. Am J Cardiol 1993;72:787-93.

Chen SA, Chiang CE, Yang CJ şi colab.: Tahicardie atrială susţinută la pacienţii adulţi: caracteristici electrofiziologice, răspuns farmacologic, mecanisme posibile şi efecte ale ablaţiei cu radiofrecvenţă. Circulation 1994;90:1262-78.

Lesh MD, Van Hare GF, Epstein LM şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a aritmiilor atriale: rezultate şi mecanisme. Circulation 1994;89:1074-89.

Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, şi colab.: Ablaţia tahicardiei atriale reentrante „incisionale" care complică intervenţia chirurgicală pentru boala cardiacă congenitală: Utilizarea antrenării pentru a defini un istm critic de conducere. Circulation 1996;93:502-12.

Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK şi colab.: Mecanism of 'inappropriate' sinus tahicardia: Role of sympathovagal balance. Circulation 1994;90:873-7.

Lee RJ, Kalman JM, Fitzpatrick AP şi colab: Modificarea cateterului cu radiofrecvenţă a nodului sinusal pentru tahicardie sinusală „nepotrivită". Circulaţie. 1995;92:2919-28.

Callans DJ, Ren JF, Schwartzman D, et al:. Îngustarea joncţiunii vena cavă superioară-atriul drept în timpul ablaţiei cu cateter cu radiofrecvenţă pentru tahicardie sinusală inadecvată: Analiză cu ecocardiografie intracardiacă. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1667-70.

Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, Zado ES: Caracteristicile leziunii ecocardiografice asociate cu ablaţia cu succes a tahicardiei sinusale inadecvate. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:814-8.

Feld GK, Fleck RP, Chen PS şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă pentru tratamentul flutterului atrial uman de tip 1: Identificarea unei zone critice în circuitul de reintrare prin tehnici de cartografiere endocardică. Circulation 1992;86:1233-40.

Cauchemez B, Haissaguerre M, Fischer B şi colab.: Efectele electrofiziologice ale ablaţiei cu cateter a istmului inelului venei cavatricuspid inferioare în flutterul atrial comun. Circulation 1996;93:284-94.

Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD şi colab.: Blocul de conducere în istmul valvei cavale-tricuspidă a venei inferioare: Asociere cu rezultatul ablaţiei cu radiofrecvenţă a flutterului atrial de tip I. J Am Coll Cardiol 1996;28:1519-31.

Poty H, Saudi N, Nair M şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a flutterului atrial: Perspective suplimentare asupra diferitelor tipuri de bloc de istm: Aplicaţie la ablaţia în timpul ritmului sinusal. Circulation 1996;94:3204-13.

Philippon F, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN: Riscul de fibrilaţie atrială în urma ablaţiei cu cateter cu radiofrecvenţă a flutterului atrial. Circulation 1995;92:430-5.

Movsowitz C, Callans DJ, Schwartzman D şi colab.: Rezultatele ablaţiei flutterului atrial la pacienţii cu şi fără antecedente de fibrilaţie atrială. Am J Cardiol 1996;78:93-6.

Natale A, Newby KH, Pisano E şi colab.: Comparaţie prospectivă randomizată a terapiei antiaritmice versus ablaţia cu radiofrecvenţă de primă linie la pacienţii cu flutter atrial. J Am Coll Cardiol 2000;35:1898-904.

Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al: Cartografierea şi ablaţia fluttersului atrial stâng. Circulation 2000;101:2928-34.

Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S şi colab.: Mecanisme ale tahicardiilor atriale stângi organizate care apar după izolarea venei pulmonare. Tiraj 2004;110:1351-7.

Oral H, Scharf C, Chugh A şi colab.: Ablaţia cu cateter pentru fibrilaţia atrială paroxistică: ablaţia ostială a venei pulmonare segmentare versus ablaţia atrială stângă. Tiraj 2003;108: 2355-60.

Chugh A, Oral H, Good E, et al: Ablaţia cu cateter a flutterului atrial atipic şi a tahicardiei atriale în sinusul coronarian după ablaţia atrială stângă pentru fibrilaţie atrială. J Am Coll Cardiol. 2005;46:83-91.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC şi colab: Iniţierea spontană a fibrilaţiei atriale prin bătăi ectopice originare din venele pulmonare. N Engl J Med 1998;339:659-66.

Jais P, Haissaguerre M, Shah DC şi colab: O sursă focală de fibrilaţie atrială tratată prin ablaţie cu radiofrecvenţă discretă. Circulation 1997;95:572-6.

Chen SA, Hsieh MH, Tai CT şi colab.: Iniţierea fibrilaţiei atriale prin bătăi ectopice provenite din venele pulmonare: caracteristici electrofiziologice, răspunsuri farmacologice şi efectele ablaţiei cu radiofrecvenţă. Circulation 1999;100:1879-86.

Cappato R, Calkins H, Chen SA şi colab.: Sondaj la nivel mondial privind metodele, eficacitatea şi siguranţa ablaţiei cu cateter pentru fibrilaţia atrială umană. Tiraj 2005;111:1100-5.

Yu WC, Hsu TL, Tai CT şi colab: Stenoza venoasă pulmonară dobândită după ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a fibrilaţiei atriale paroxistice. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12: 887-92.

Saad EB, Rossillo A, Saad CP şi colab.: Stenoza venei pulmonare după ablaţia cu radiofrecvenţă a fibrilaţiei atriale: Caracterizarea funcţională, evoluţia şi influenţa strategiei de ablaţie. Tiraj 2003;108:3102-7.

Oral H, Knight BP, Tada H şi colab.: Izolarea venelor pulmonare pentru fibrilaţia atrială paroxistică şi persistentă. Tiraj 2002; 105:1077-81.

Oral H, Knight BP, Ozaydin M şi colab.: Ablaţia ostială segmentară pentru a izola venele pulmonare în timpul fibrilaţiei atriale: fezabilitate şi perspective mecanice. Tiraj 2002; 106:1256-62.

Pappone C, Rosanio S, Oreto G şi colab.: Ablaţia circumferenţială cu radiofrecvenţă a ostiilor venei pulmonare: O nouă abordare anatomică pentru vindecarea fibrilaţiei atriale. Circulation 2000;102:2619-28.

Pappone C, Oreto G, Rosanio S, şi colab: Remodelarea electroanatomică atrială după ablaţia venelor pulmonare cu radiofrecvenţă circumferenţială: Eficacitatea unei abordări anatomice într-o cohortă mare de pacienţi cu fibrilaţie atrială. Tiraj 2001; 104:2539-44.

Nademanee K, McKenzie J, Kosar E şi colab.: O nouă abordare pentru ablaţia cu cateter a fibrilaţiei atriale: cartografierea substratului electrofiziologic. J Am Coll Cardiol 2004;43: 2044-53.

66. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM şi colab.: Stimularea electrică pentru a identifica elementele neuronale pe inimă: rolul lor în fibrilaţia atrială. J Interv Card Electrophysiol 2005;13 Suppl 1:37-42.

Pappone C, Santinelli V, Manguso F şi colab: Denervarea venei pulmonare sporeşte beneficiul pe termen lung după ablaţia circumferenţială pentru fibrilaţia atrială paroxistică. Tiraj 2004; 109:327-34.

Hsu LF, Jais P, Sanders P şi colab.: Ablaţia cu cateter pentru fibrilaţia atrială în insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med 2004; 351:2373-83.

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO şi colab.: Ablaţia cu radiofrecvenţă vs. medicamente antiaritmice ca tratament de primă linie al fibrilaţiei atriale simptomatice: un studiu randomizat. JAMA 2005;293:2634-40.

Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I, et al: Libertatea de tahiaritmii atriale după ablaţia cu cateter a fibrilaţiei atriale: o comparaţie randomizată între două strategii de ablaţie curente. Circulation 2005;111:2875-80.

Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H şi colab.: Percepţia fibrilaţiei atriale înainte şi după ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă: relevanţa recurenţei asimptomatice a aritmiei. Tiraj 2005;112:307-13.

Doll N, Borger MA, Fabricius A, et al: Perforarea esofagiană în timpul ablaţiei cu radiofrecvenţă atrială stângă: Riscul este prea mare? J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:836-42.

Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al: Fistula atrio-esofagiană ca complicaţie a ablaţiei percutanate transcateter a fibrilaţiei atriale. Tiraj 2004;109:2724-6.

Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL: Disfuncţie ventriculară stângă datorată fibrilaţiei atriale la pacienţii despre care se credea iniţial că aveau cardiomiopatie dilatată idiopatică. Am J Cardiol 1992;69:1570-3.

Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, et al: Ablaţia cu cateter a joncţiunii atrioventriculare cu energie de radiofrecvenţă. Circulation 1989;80:1527-35.

Trohman RG, Simmons TW, Moore SL şi colab.: Ablaţia cu cateter a joncţiunii atrioventriculare folosind energia de radiofrecvenţă şi o abordare cardiacă bilaterală. Am J Cardiol 1992;70: 1438-43.

Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, Plumb VJ: Efectul ablaţiei cu cateter a joncţiunii atrioventriculare asupra calităţii vieţii şi toleranţei la efort în fibrilaţia atrială paroxistică. Am J Cardiol 1988;62:741-4.

Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C şi colab: Influenţa ablaţiei cu radiofrecvenţă a joncţiunii atrioventriculare la pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică şi flutter asupra calităţii vieţii şi a performanţei cardiace. Am J Cardiol 1994;74:242-6.

Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ şi colab.: Tahicardie idiopatică a tractului de ieşire a ventriculului drept: îngustarea locaţiei anatomice pentru ablaţia cu succes. Am Heart J 1996; 131:930-6.

Klein LS, Shih HT, Hackett FK şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a tahicardiei ventriculare la pacienţii fără boală cardiacă structurală. Circulation 1992;85:1666-74.

Coggins DL, Lee RJ, Sweeney J şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă ca remediu pentru tahicardia idiopatică de origine ventriculară stângă şi dreaptă. J Am Coll Cardiol 1994;23:1333-41.

Callans DJ, Menz V, Schwartzman D şi colab.: Tahicardie monomorfă repetitivă din tractul de ieşire al ventriculului stâng: modele electrocardiografice în concordanţă cu un loc de origine al ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol 1997;29:1023-7.

Stellbrink C, Diem B, Schauerte P, et al: Transcoronary venous radiofrequency cateter ablation of ventricular tachycardia.

J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8:916-21.

Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH şi colab: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a tahicardiei ventriculare stângi idiopatice ghidată de un potenţial Purkinje. Circulation 1993;88:2607-17.

Wen MS, Yeh SJ, Wang CC şi colab.: Terapia de ablaţie cu radiofrecvenţă în tahicardia ventriculară stângă idiopatică fără boală cardiacă structurală evidentă. Tiraj 1994;89:1690-6.

de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ şi colab.: Reintrarea ca cauză a tahicardiei ventriculare la pacienţii cu boală cardiacă ischemică cronică: corelaţie electrofiziologică şi anatomică. Circulation 1988;77:589-606.

Cassidy DM, Vassallo JA, Miller JM, et al: Cartografierea cateterului endocardic în timpul ritmului sinusal: Relaţia dintre boala cardiacă subiacentă şi aritmia ventriculară. Circulation 1986;73: 645-52.

Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE: Caracterizarea substratului electrofiziologic endocardic la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică şi tahicardie ventriculară monomorfă. Tiraj 2003;108:704-10.

Marchlinski FE, Zado E, Dixit S şi colab: Substratul electroanatomic şi rezultatul terapiei ablative cu cateter pentru tahicardia ventriculară în stabilirea cardiomiopatiei ventriculare drepte. Tiraj 2004;110:2293-8.

Soejima K, Stevenson W, Sapp J şi colab.: Ablaţia cu radiofrecvenţă endocardică şi epicardică a ventricularului. J Am Coll Cardiol 2004;43:1834-42.

Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a tahicardiei ventriculare la pacienţii cu boală coronariană. Circulation 1993;87:363-72.

Kim YH, Sosa-Suarez G, Trouton TG şi colab.: Tratamentul tahicardiei ventriculare prin ablaţie cu radiofrecvenţă transcateter la pacienţii cu boală cardiacă ischemică. Circulation 1994;89:1094-102.

Callans DJ, Zado E, Sarter BH şi colab.: Eficacitatea ablaţiei cu cateter cu radiofrecvenţă pentru tahicardia ventriculară în infarctul miocardic vindecat. Am J Cardiol 1998;82:429-32.

Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV şi colab: Comparaţie a profilului de temperatură a ţesutului in vivo şi a geometriei leziunii pentru ablaţia prin radiofrecvenţă cu un electrod irigat cu soluţie salină versus controlul temperaturii într-un preparat muscular al coapsei canine. Circulation 1995;91:2264-73.

Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E: Leziuni de ablaţie liniară pentru controlul tahicardiei ventriculare nemapabile la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică. Circulation 2000;101:1288-96.

Della Bella P, De Ponti R, Uriarte JA, et al: Ablaţia cu cateter şi medicamentele antiaritmice pentru tahicardia ventriculară post-infarct tolerată hemodinamic: rezultatul pe termen lung în relaţie cu constatările electrofiziologice acute. Eur Heart J 2002;23:414-24.

Stevenson WG, Friedman PL, Kocovic D şi colab.: Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a tahicardiei ventriculare după infarctul miocardic. Circulation 1998;98:308-14.

O'Callaghan PA, Poloniecki J, Sosa-Suarez G, et al: Rezultatul clinic pe termen lung al pacienţilor cu infarct miocardic anterior după ablaţia paliativă cu cateter cu radiofrecvenţă pentru tahicardia ventriculară frecventă. Am J Cardiol 2001;87:975-9.

Stevenson WG, Khan H, Sager P şi colab.: Identificarea locurilor circuitelor de reintrare în timpul cartografierii cateterului şi ablaţia cu radiofrecvenţă a tahicardiei ventriculare târziu după infarctul miocardic. Circulation 1993;88:1647-70.

Gonska BD, Cao K, Schaumann A şi colab.: Ablaţia cu cateter a tahicardiei ventriculare la 136 de pacienţi cu boală coronariană: rezultate şi urmărire pe termen lung. J Am Coll Cardiol 1994;24:1506-14.

El-Shalakany A, Hadjis T, Papageorgiou P, şi colab.: Criterii de antrenare/mapping pentru predicţia încetării tahicardiei ventriculare prin leziune unică de radiofrecvenţă la pacienţii cu boală coronariană. Circulation 1999;99:2283-9.

Marchlinski FE, Zado E, Callans DJ şi colab.: Terapie hibridă pentru managementul aritmiei ventriculare. În Miller JM (ed.): Cardiology Clinics: Ventricular Arhythmias. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp. 391-406.

Strickberger SA, Man KC, Daoud EG şi colab.: O evaluare prospectivă a ablaţiei cu cateter a tahicardiei ventriculare ca terapie adjuvantă la pacienţii cu boală coronariană şi un defibrilator cardioverter implantabil. Circulation 1997;96:1525-31.

Zado E, Gottleib C, Callans D şi colab.: Ablaţia cu cateter de tahicardie ventriculară „reuşită: un argument pentru a avea un defibrilator de rezervă. Circulation 1997;96(Suppl I):I-318.

Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E: Leziuni de ablaţie liniară pentru controlul tahicardiei ventriculare nemapabile la pacienţii cu cardiomiopatie ischemică şi nonischemică. Circulation 2000;101:1288-96.

Delacretaz E, Stevenson W, Ellison K şi colab: Cartografierea şi ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a celor trei tipuri de tahicardie ventriculară monomorfă susţinută în boala cardiacă nonischemică. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11:11-7.

Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, et al: Bundle branch reentrant ventricular tahicardia: Cumulative experience in 48 patients. J Cardiovasc Electrophysiol 1993;4:253-62.

Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F: O nouă tehnică de realizare a cartografierii epicardice în laboratorul de electrofiziologie. J Cardiovasc Electrophysiol 1996;7:531-6.

Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M şi colab: Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. Tiraj 2003;108:925-8.

Szumowski L, Sanders P, Walczak F şi colab: Mapping and ablation of polymorphic ventricular tahicardia after myocardial infarct. J Am Coll Cardiol 2004;44:1700-6.

Haissaguerre M, Shoda M, Jais P, şi colab: Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. Tiraj 2002;106: 962-7.

Capitolul 21

Rolul cardiooverter-defibrilatoarelor implantabile în prevenirea primară şi secundară a morţii cardiace subite

Rishi Arora, Daniel R. Frisch şi Alan H. Kadish

CUPRINS CAPITOLUL

Moartea subită cardiacă — Scopul problemei 459

Progrese în tehnologia ICD şi tehnici de implantare 459

Utilizarea ICD în prevenirea secundară a SCD 460

Utilizarea ICD în prevenirea primară a morţii subite cardiace 461

Prevenirea primară a morţii subite în alte boli 467

Eficienţa costurilor a ICD 467

Complicaţii, urmărire şi consideraţii speciale 468

Ghid curent pentru terapia ICD 468

Direcţii viitoare 468

MOARTE SUBĂ CARDIACĂ — SCOPUL PROBLEMEI

Moartea subită cardiacă (SCD) provoacă peste 400.000 de decese anual în Statele Unite şi reprezintă mai mult de jumătate din toate decesele cauzate de boală coronariană.1 MSC a fost definită ca moarte subită, neaşteptată dintr-o cauză cardiacă într-o perioadă scurtă de timp (<1 oră) de la debutul simptomelor cardiace, sau ca deces dintr-o cauză cardiacă într-o secţie de urgenţă, într-un spital sau într-un spital de urgenţă. Aproximativ două treimi dintre aceste decese au loc în afara spitalului, marea majoritate a acestor decese considerate a fi rezultatul unei tahiaritmii ventriculare.2

De îngrijorare este faptul că, în ciuda scăderii mortalităţii generale a bolilor cardiovasculare în ultimul deceniu, proporţia deceselor cardiace atribuibile MSC continuă să crească.1 Se crede că o astfel de tendinţă reflectă, cel puţin parţial, prevalenţa crescută a bolilor de inimă şi a factorilor săi de risc în populaţia SUA şi îmbunătăţirea îngrijirii altor afecţiuni cardiace. Având în vedere că SCD provoacă mai multe vieţi în fiecare an decât SIDA, cancerul de sân, cancerul pulmonar şi accidentul vascular cerebral combinate, au fost făcute încercări serioase în ultimele 2 decenii, ca parte a unei iniţiative majore de sănătate publică de a identifica şi trata populaţiile cu risc de MSC. Până în prezent, încercările de a reduce ratele de MSC s-au concentrat în primul rând pe pacienţii cu boală coronariană (CHD) şi disfuncţie ventriculară stângă, deoarece aceşti pacienţi sunt cunoscuţi că au rate ridicate de aritmii şi MSC. Cu toate acestea, o limitare majoră a markerilor de risc crescut de MSC disponibili în prezent (cum ar fi CHD şi disfuncţia ventriculară stângă) este că aceştia pot fi utilizaţi pentru a identifica doar un mic procent de pacienţi cu risc. Majoritatea pacienţilor care cedează la MSC nu aparţin niciunei categorii de risc înalt definite în prezent (Fig. 21-1),3 aşa cum este definită de prezenţa bolii coronariene, funcţiei sistolice ventriculare stângi reduse, insuficienţă cardiacă congestivă sau stop cardiac precoce.

Supravieţuirea unui pacient cu MSC din cauza fibrilaţiei ventriculare depinde în mod critic de timpul până la defibrilare4,5, cele mai mari rate de supravieţuire fiind observate cu defibrilarea cu succes în primele 4 minute de stop cardiac. În ciuda îmbunătăţirilor dramatice ale serviciilor de răspuns de urgenţă în lumea industrializată în ultimele decenii, este regretabil că, în funcţie de aritmia la prezentare (adică, fibrilaţie ventriculară, disociere electromecanică sau asistolă), doar 1% până la 25% din toţi pacienţii cu SCD supravieţuiesc

până la externare după spitalizare. abordarea preferată pentru terapia de salvare secundară, precum şi primară, pentru MSC. Această practică este susţinută de îmbunătăţirea continuă a tehnologiei dispozitivelor şi de multiple studii clinice care demonstrează rezultate îmbunătăţite cu un ICD în comparaţie cu terapia farmacologică la pacienţii cu risc de moarte subită cardiacă. Deşi ICD nu previne aritmiile ventriculare maligne, le inversează prompt atunci când apar, cu rate de eficacitate de până la 99%.

AVANZĂRI ÎN TEHNOLOGIA ICD ŞI TEHNICILE DE IMPLANTARE

Tehnologia ICD a parcurs un drum lung de când Mirowski a raportat prima implantare a unui defibrilator epicardic printr-o toracotomie în 1980. Majoritatea acestor implanturi epicardice au fost pentru supravieţuitorii cu risc ridicat de moarte subită cardiacă. Introducerea tehnicilor de implantare endocardică şi a pistelor de defibrilare transvenoasă la începutul anilor 1990 a făcut ca profilaxia mai răspândită să devină realitate, deoarece ratele de morbiditate şi mortalitate operatorie au scăzut rapid de la un risc de mortalitate de 3% pentru implanturile epicardice la o incidenţă mai mică de 1% a complicaţiilor semnificative pentru ultima generaţie de ICD transvenoase.

De asemenea, generatoarele ICD au scăzut semnificativ în dimensiune faţă de modelele anterioare. Generatoarele ICD de prima generaţie erau mari (160 până la 190 cm3) şi grele (>200 g), necesitând

implantare în peretele abdominal, fie subcutanat, fie sub muşchiul drept. Actuala generaţie de dispozitive are o medie de 35 cm3 şi poate fi implantată în fascia prepectorală, subcutanată în majoritatea cazurilor.

Iniţial, ICD-urile furnizau şocuri doar pentru a salva tahicardia ventriculară sau fibrilaţia ventriculară. Aceste dispozitive tratează, de asemenea, bradicardia cu stimulatoare cardiace cu o singură şi două camere adaptive la frecvenţă. Dispozitivele mai moderne oferă, de asemenea, stimularea ventriculară stângă concomitentă (terapie de resincronizare). Dispozitivele de generaţie mai nouă au capacităţi adăugate pentru interogarea transtelefonică a criteriilor de detectare, a parametrilor de terapie şi a altor informaţii de diagnostic. Alte îmbunătăţiri relativ recente includ terapii suplimentare specifice pentru tahicardia ventriculară, algoritmi îmbunătăţiţi de discriminare a tahicardiei, stimularea antitahicardie şi bradicardie, stimularea programată neinvazivă, stocarea contoarelor sau electrogramelor cu frecvenţă ridicată şi şocuri cu forme de undă bifazice.

UTILIZAREA ICD ÎN PREVENŢIA SECUNDARĂ A MSC

ICD este foarte eficient în terminarea VT/FV şi în avortul SCD. Studiile iniţiale necontrolate au sugerat că un ICD a redus ratele SCD cu mult sub cele observate în controalele istorice.6 Aceste observaţii iniţiale necontrolate au oferit baza pentru efectuarea unor studii controlate mai riguroase, randomizate, pentru a determina beneficiul real al unui ICD pentru prevenirea secundară.

Deoarece ICD nu ar fi de aşteptat să reducă decesul din insuficienţă cardiacă sau cauze non-cardiace (dar poate, de fapt, să schimbe cauza decesului de la SCD la non-SCD) şi din cauza potenţialului de a interpreta greşit mecanismele responsabile pentru decesele subite aparente, s-a considerat că singurul obiectiv primar valid pentru astfel de studii este mortalitatea totală. Cu toate acestea, moartea subită aritmică rămâne un obiectiv secundar important în astfel de studii, mai ales pentru că ICD îşi exercită efectele benefice asupra mortalităţii în primul rând prin tratamentul eficient al tahiaritmiilor ventriculare.

Din 1997 până în 2000, au fost raportate trei studii randomizate de prevenire secundară (Tabelul 21-1) care compară ICD-urile cu agenţi antiaritmici farmacologici. Au existat diferenţe subtile între studii în ceea ce priveşte cerinţele de intrare a pacienţilor şi tratamentele atribuite în fiecare dintre aceste studii (discutate mai târziu).

În rezumat, un beneficiu semnificativ al mortalităţii cu un ICD a fost observat în studiul Antiarithmic Drug Versus Defibrilator (AVID)7, iar tendinţele nesemnificative către ratele reduse de mortalitate cu un ICD au fost observate în Cardiac Stop Survival in Hamburg (CASH) şi Studiul Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) se consideră că aceste ultime studii au fost considerate a avea8,9. detectează o diferenţă semnificativă a mărimii observate. Cu toate acestea, s-a constatat că ambele studii au contribuit la mai multe decese atunci când a fost efectuată o meta-analiză a tuturor celor trei studii; acest lucru s-a datorat, parţial, urmăririi mai lungi în CASH şi CIDS în comparaţie cu AVID.10 Cu toate acestea, această meta-analiză a constatat o reducere semnificativă de 25% a ratei mortalităţii cu un ICD în comparaţie cu terapia cu amiodarona (raportul de risc 0,75, interval de încredere [IC] 95% 0,64 până la 0,87%, o reducere totală a decesului din cauza acestei reduceri subite de 0,87%). raport 0,50, 95% CI 0,34 la 0,62). Reducerea absolută a mortalităţii de toate cauzele a fost de 7% la 2 ani, ceea ce înseamnă că 15 pacienţi trebuiau trataţi pentru a preveni un deces. Important, analiza subgrupurilor a sugerat că unii pacienţi care au supravieţuit unui stop cardiac, cum ar fi cei > 65 de ani sau cu funcţie ventriculară stângă bine conservată, ar putea să nu aibă un beneficiu atât de mare de la terapia ICD. Deşi datele care sugerează o mortalitate mai scăzută la pacienţii cărora li se administrează un ICD sunt clare, există mulţi pacienţi care suferă de un stop cardiac la care terapia medicală mai puţin agresivă poate fi adecvată din cauza unui prognostic general prost sau a unor condiţii comorbide.11

UTILIZAREA ICD ÎN PREVENIREA PRIMARĂ A MOARTEI CARDIACĂ SUTĂ

Deşi implantarea ICD pentru profilaxia secundară a câştigat o acceptare pe scară largă în comunitatea medicală, indicaţiile continuă să evolueze pentru utilizarea ICD pentru prevenirea primară a MSC. Cele mai multe dintre studiile pe scară largă care au fost efectuate pentru prevenirea primară au fost la pacienţi cu boală coronariană cunoscută cu funcţie sistolica anormală a ventriculului stâng (LV), deşi studiile au început să se adreseze pacienţilor cu cardiomiopatie dilatată neischemică (NIDCM).

Pacienţii cu cardiomiopatie legată de infarct (IRCM) au fost vizaţi de studiile ICD din cauza riscului cunoscut de MSC la această populaţie de pacienţi. Stările acute, precum şi ischemice cronice, sunt cunoscute a fi asociate cu un risc crescut de MSC. Dovezile pentru acest lucru

provin, parţial, din cohorta Framingham, în care s-a constatat că un istoric de CHD oferă o creştere de 3 până la 12 ori a riscului de moarte subită, cu alţi factori convenţionali de risc CHD conferind şi grade diferite de risc. Dincolo de prezenţa bolii coronariene, mai mulţi factori de risc suplimentari au fost utilizaţi pentru a stratifica probabilitatea de MSC. Trei factori de risc care merită o menţiune specială includ (1) fracţia de ejecţie a ventriculului stâng redus (FEVS); (2) prezenţa tahicardiei ventriculare nesusţinute (NSVT); şi (3) inductibilitatea tahicardiei ventriculare/fibrilaţiei ventriculare (VT/VF) în timpul studiului de electrofiziologie (EPS).

Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng

Disfuncţia ventriculară stângă, măsurată prin fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS), este unul dintre cei mai puternici predictori ai mortalităţii la 6 luni şi 1 an (Fig. 21-2) după IM acut.12 Rata mai mare a mortalităţii include o creştere a MSC. Printre pacienţii cărora li s-a administrat terapie standard, cum ar fi inhibitorii ECA, rata MSC a fost de 1,4% la 1 an în studiul GISSI-Prevention la pacienţii care au avut în general o FEVS > 40%,13 aproximativ 8% la 1 an în studiul TRACE la pacienţii cu o FEVS < 35%, 14 şi 9,4% la pacienţii cu FEVS < 35%, 14 şi 9,4 luni la pacienţii cu FEVS < 20% 30%.15 În studiul ESVEM, FEVS a fost cel mai important predictor al morţii aritmice sau al stopului cardiac la pacienţii cu aritmii care pun viaţa în pericol, care au fost trataţi cu medicamente antiaritmice. Din cei 486 de pacienţi înrolaţi pe o perioadă de urmărire de 6 ani, 285 au avut o recidivă a aritmiei. Pacienţii cu an

w

o> 4 -

d> c O

2 -

0 -| 1 1 1 1 1

0 15 30 45 60 75

Fracţia de ejecţie VS (%)

Figura 21-2 FEVS prezice mortalitatea la 1 an după IM. Dintre 3197 de pacienţi înrolaţi în studiul TIMI II, mortalitatea la 1 an s-a corelat cu fracţia de ejecţie a ventriculului stâng în repaus (FEVS) măsurată prin ventriculografie cu radionuclizi obţinută în decurs de 14 zile de la eveniment. Mortalitatea a fost cea mai mare la pacienţii cu FEVS < 30% (9,9%). Pacienţii care nu au fost supuşi studiului din niciun motiv au avut o mortalitate intermediară de 6,6%. (Date de la Zaret BL, Wackers FJ, Terrin ML, et al: Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolitic therapy for acute myocardial infarct: Results of Thrombolysis in Myocardial Infarct (TIMI) phase II study. TIMI Am Colliol Group Study.

FEVS >40% a avut un risc de 5% de a dezvolta o aritmie malignă, în timp ce pentru fiecare scădere cu 5% a FEVS, riscul de stop cardiac sau deces aritmic a crescut cu 5%.16 Disfuncţia ventriculară stângă a fost, prin urmare, un criteriu de intrare pentru fiecare studiu clinic major care a încercat să evalueze eficacitatea prezenţei ICD şi a prezenţei primare a prezenţei SCD, atât în prevenţia prevenţiei, cât şi a prezenţei primare a SCD. boala coronariană (adică IRCM, precum şi NIDCM).

Tahicardie ventriculară nesusţinută

Un alt factor de risc pentru MSC care a fost folosit ca instrument de screening în unele studii de prevenţie primară a fost prezenţa tahicardiei ventriculare nesusţinute (NSVT).16 După primele 24 de ore post-infarct, NSVT este detectată la aproximativ 5% până la 10% dintre pacienţi, în special în primele luni, şi a fost considerată a avea semnificaţie prognostică adversă. Datele din multe surse, inclusiv Multicenter Postinfarction Research Group, au arătat că NSVT detectată în monitorizarea ambulatorie de 24 de ore la 1 săptămână sau mai târziu după infarct miocardic prezintă un risc de cel puţin două ori mai mare de MSC. Mai mult, se pare că în epoca blocării Ş, toate variabilele comune de risc de aritmie, inclusiv NSVT, pot avea o putere predictivă redusă în identificarea pacienţilor post-infarct cu risc de MSC. S-a demonstrat că incidenţa şi semnificaţia prognostică a TNSV sunt, de asemenea, diminuate la pacienţii care au suferit tromboliză.18 În plus, TVNS la monitorizarea Holter poate avea o reproductibilitate scăzută (50% global într-un studiu), în special la pacienţii cu episoade rare de NSVT19.

În Studiul Multicentric Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) şi Trialul Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT I), rolul unui cardioverter-defibrilator (ICD) implantabil a fost evaluat la pacienţii cu un IM precoce, iar NSVT a fost folosit ca unul dintre criteriile de intrare. Cu toate acestea, NSVT singură nu a fost considerată suficientă pentru a justifica randomizarea în aceste studii; ambele au necesitat criteriile suplimentare de disfuncţie VS şi TV inductibilă pe EPS. În plus, pacienţii nu au fost înrolaţi mai devreme de 1 lună în MUSTT şi 3 săptămâni în studiile MADIT I din cel mai recent IM.

VT/FV inductibil

Ratele de inductibilitate a TV/FV la EPS diferă în funcţie de substratul subiacent20, ratele de inductibilitate fiind cele mai ridicate în cazul bolii coronariene, în special la pacienţii care au un infarct miocardic/cicatrice subiacent şi la cei care prezintă TV monomorfă susţinută (SMVT; ratele de inductibilitate în ultimul grup depăşesc 90%). Ratele de inductibilitate sunt scăzute la pacienţii fără boală coronariană la cei care prezintă stop cardiac şi la cei care prezintă TV nesusţinută. Incidenţa oricărei aritmii ventriculare inductibile la supravieţuitorii stopului cardiac variază în literatură de la 46% la 85%. Doar 37% dintre pacienţii cu TV nesusţinută au SMVT inductibil şi 14% au TV/FV polimorfă susţinută. În general, inducerea SMVT la EPS la pacienţii cu un infarct miocardic mai precoce şi NSVT este cel mai bine prezisă de gradul de disfuncţie VS şi prezenţa anomaliilor peretelui regional. O rată redusă a inductibilităţii TV a fost observată la pacienţii cu artere patentate (spre deosebire de ocluzie) legate de infarct, în ciuda funcţiei ventriculare comparabile între

cele două grupuri.21 Inducerea aritmiei este mai puţin frecventă la pacienţii trataţi cu un agent trombolitic (15% până la 20%).

La pacienţii care nu prezintă aritmie, valoarea prognostică a EPS este controversată, deşi unele studii sugerează că inducerea TV sau FV susţinută la pacienţii post-IM are o valoare predictivă puternică pentru aritmiile ulterioare care pun viaţa în pericol. Sensibilitatea EPS în setarea post-IM este de aproximativ 58% (specificitate de 95%, acurateţe predictivă pozitivă de 30% şi o acurateţe predictivă negativă de 98%). În ciuda acurateţei predictive negative ridicate care a fost demonstrată în studiile anterioare, datele din studiile randomizate ulterioare (de exemplu, MUSTT) arată că ratele evenimentelor sunt încă substanţiale la pacienţii care nu sunt inductibili; prin urmare, se crede că acurateţea predictivă negativă ridicată a EPS observată în unele studii este legată de incidenţa scăzută a evenimentelor în această populaţie faţă de valoarea discriminantă a testului. La acei pacienţi care sunt inductibili, SMVT este mai specific decât FV pentru prezicerea evenimentelor aritmice şi permite identificarea precisă a pacienţilor care ar putea beneficia de terapia profilactică antiaritmică.24

Dacă se rezumă rezultatele studiilor multiple, aproximativ o treime dintre pacienţii post-IM au avut o aritmie indusă în timpul EPS; 18% dintre aceşti pacienţi (interval de la 6% la 41%) au avut un eveniment aritmic pe parcursul unei perioade de urmărire de 1 an. În schimb, incidenţa unui eveniment aritmic a fost de numai 7% (interval 0% până la 14%) la pacienţii neinductibili.

Diferenţa predictivă dintre pacienţii cu aritmii inductibile şi neinductibile în era reperfuziei a fost evaluată într-un registru al studiului MUSTT; toţi pacienţii au avut o FEVS < 40% şi NSVT. Pacienţii care au avut SMVT sau FV inductibile şi nu au fost trataţi au avut creşteri semnificative ale ratei deceselor aritmice sau MSC resuscitate la 2 ani (18% faţă de 12%) şi cinci ani (32% faţă de 24%), comparativ cu cei care nu au avut SMVT sau FV inductibil (Fig. 21-3).

TV susţinută inductibilă a fost utilizată ca criteriu de intrare, împreună cu disfuncţia VS şi TNSV la monitorizarea ambulatorie, atât în studiile MUSTT, cât şi în MADIT I de terapie cu ICD. Rata relativ ridicată a mortalităţii la pacienţii neinductibili din registrul studiului MUSTT a fost unul dintre motivele pentru care este necesar doar o FEVS scăzută pentru includerea în MADIT II. Deşi EPS nu a fost o cerinţă pentru studiul MADIT II, astfel de studii au fost efectuate la 593 dintre cei 742 de pacienţi trataţi cu ICD. Probabilitatea de inductibilitate a fost mai mare la pacienţii cu TV ulterioară decât la cei care nu au experimentat o descărcare a dispozitivului (44% faţă de 34%), dar a fost mai mică decât la pacienţii cu FV ulterioară.25 Când TV sau FV, oricare dintre acestea a apărut mai întâi, a fost utilizată ca obiectiv combinat, inductibilitatea nu a fost utilă în identificarea pacienţilor care ar urma să primească terapia ventriculară malignă cu ICD. În general, EPS a fost considerat a fi insuficient ca stratificator de risc pentru aritmiile ventriculare maligne la pacienţii care au îndeplinit criteriile MADIT II.

Ratele de inductibilitate a TV monomorfă la EPS sunt semnificativ mai scăzute în cazul cardiomiopatiei dilatate în comparaţie cu boala coronariană, chiar dacă aritmiile ventriculare polimorfe pot fi induse la până la 86% dintre aceşti pacienţi26. în cadrul pacienţilor cu IRCM. Deoarece EPS s-a dovedit în mod repetat că are valoare limitată, aşa cum are în stratificarea riscului pacienţilor cu NIDCM, nu a fost inclus ca criteriu de intrare în niciun studiu major ICD care implică aceşti pacienţi.

Stratificare suplimentară a riscului neinvaziv pentru moartea subită cardiacă

Pe lângă factorii de risc deja menţionaţi, alţi markeri ai aritmiilor maligne au fost investigaţi pentru a prezice riscul de moarte subită cardiacă la pacienţii după IM.

Figura 21-3 Inducerea aritmiei ventriculare identifică un pacient cu risc ridicat. În studiul MUSTT, rezultatul a 353 de pacienţi cu boală coronariană, o fracţie de ejecţie a ventriculului stâng <40% şi o tahiaritmie ventriculară susţinută indusă în timpul studiului electrofiziologic - dar care nu au primit terapie antiaritmică - a fost comparat cu cele ale a 1397 de pacienţi fără un registru ventricular inductibil care au fost introduşi într-o tahiaritmie ventriculară. Analiza Kaplan-Meier a arătat că rata stopului cardiac sau a morţii aritmice a fost mai mică la pacienţii fără aritmie inductibilă la 2 (12% faţă de 18% pentru cei cu aritmie inductibilă) şi 5 ani (24% faţă de 32%, P ajustat < 0,001). Mortalitatea generală la 5 ani a fost semnificativ mai mică la cei fără aritmie inductibilă (44% faţă de 48%). (Date de la Buxton, AE, Lee, KL, DiCarlo, L, şi colab.: Testare electrofiziologică pentru a identifica pacienţii cu boală coronariană care prezintă risc de moarte subită. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută. N Engl J Med 2000;342:1937.)

iar la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică. Sensibilitatea şi specificitatea oricărui test unic pentru prezicerea evenimentelor aritmice majore sunt limitate. Acest lucru a fost ilustrat într-o analiză grupată a 44 de studii pe peste 25.500 de pacienţi în care sensibilitatea şi specificitatea testelor individuale au variat între 43% şi 62% şi, respectiv, 77% până la 86%27. capacitatea de a prezice ratele de mortalitate totală, precum şi aritmică, la o anumită populaţie. De exemplu, deşi valoarea predictivă a variabilităţii frecvenţei cardiace (HRV) pentru stratificarea riscului post-infarct este independentă de alţi factori, cum ar fi FEVS deprimată, creşterea activităţii ectopice ventriculare şi prezenţa potenţialelor tardive, scăderea HRV în sine este insuficientă ca un singur stratificator de risc. HRV are o valoare predictivă globală scăzută pentru rata mortalităţii totale sau prin moarte subită, dar valoarea creşte la aproape 50% atunci când HRV este combinată cu factori de risc tradiţionali, cum ar fi VPC, ECG cu medie de semnal (SAECG) sau LVEF. O varietate de studii au evaluat, de asemenea, utilitatea altor markeri neinvazivi (singuri sau în combinaţie unul cu altul) cum ar fi SAECG, sensibilitatea baroreflexă (BRS), alternanţele undei T (TWA) şi prelungirea QRS pe ECG (Tabelul 21-2).56-58.

Studii de prevenire primară

Stratificarea riscului pentru aritmii fatale după IM acut a devenit mai importantă deoarece este utilizată pentru a ghida selecţia pacienţilor care vor beneficia de un ICD. Rolul variabilelor de stratificare a riscului menţionate mai devreme în selectarea pacienţilor pentru o astfel de terapie a fost explorat în mai multe studii randomizate majore. Aceste studii includ pacienţi cu FEVS redusă după infarct miocardic (MUSTT, MADIT I şi MADIT II; Tabel 21-3), 1,15,28,29 pacienţi cu FEVS redusă supuşi unei proceduri de revascularizare (Grefă de bypass arterial coronarian [CABG]-Patch and Defibrilator in Acute Myocardial Infarct [2,1-]4) ; pacienţii cu FEVS şi NIDCM reduse (procesul de cardiomiopatie [CAT], amiodarona versus defibrilator cardiac implantabil [AMIOVERT], defibrilatoare în evaluarea tratamentului cardiomiopatiei non-ischemice [DEFINIT] şi

Tabel 21-2 Factori de risc noninvazivi pentru moartea subită cardiacă*

*Date din referinţele 15, 29, 31, 56-58.

ECG, electrocardiogramă; EPS, studiu de electrofiziologie; LBBB, bloc de ramură stângă.

EPS, Studiu de electrofiziologie; ICD, cardioverter-defibrilator implantabil; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; Ml, infarct miocardic; NNT, numărul necesar de tratat;

NSVT, tahicardie ventriculară nesusţinută; PCI/CABG, grefa de bypass coronarian cu intenţie coronariană percutanată; FV, fibrilaţie ventriculară, TV, tahicardie ventriculară.

Tabelul 21-4 Studii de prevenire primară: Procedura post-revascularizare

Comparaţia dintre utilizarea ICD şi non-ICD în studiile de prevenţie primară la pacienţii supuşi procedurilor de revascularizare coronariană.30,31 Cifrele anualizate reprezintă obiectivul raportat în fiecare grup împărţit la perioada medie de urmărire. AAD, medicament antiaritmic; CABG, grefa de bypass coronarian; EPS, studiu de electrofiziologie; ICD, cardioverter-defibrilator implantat; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; Ml, infarct miocardic; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; NNT, numărul necesar de tratat, NS, nesemnificativ statistic; NSVT, tahicardie ventriculară nesusţinută, PCI, intervenţie coronariană percutanată; RR, reducerea riscului relativ; SAECG, electrocardiograma medie a semnalului; FV, fibrilaţie ventriculară.

Rolul defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile în prevenirea primară şi secundară a morţii cardiace subite I 465

Comparaţia dintre utilizarea ICD şi non-ICD în studiile de prevenţie primară la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată non-ischemică (NIDCM).32'35 Cifrele anualizate reprezintă obiectivul raportat în fiecare grup împărţit la perioada medie de urmărire. Studiul SCD-HeFT a inclus şi pacienţi cu cardiomiopatie legată de infarct, precum şi NIDCM. AAD, medicament antiaritmic; CABG, grefa de bypass coronarian; EPS, studiu de electrofiziologie; ICD, cardioverter-defibrilator implantat; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; Ml, infarct miocardic; NNT, numărul necesar de tratat; NS, nesemnificativ statistic; NSVT, tahicardie ventriculară nesusţinută; NYHA, Asociaţia Inimii din New York; PCI, intervenţie coronariană percutanată; PVC, contracţie ventriculară prematură; RR, reducerea riscului relativ; FV, fibrilaţie ventriculară.

Procesul de moarte subită cardiacă-insuficienţă cardiacă [SCD-HeFT;

Tabelul 21-5).32-35

PREVENIREA PRIMARĂ A MORTII SUBITE ÎN ALTE BOLI

O serie de boli, altele decât IRCM şi NIDCM, au fost asociate cu o incidenţă crescută a morţii subite cardiace. Acestea includ boli moştenite ale canalelor ionice, cum ar fi sindromul QT lung, sindromul Brugada şi TV catecolaminergică. Alte boli cardiace structurale, cum ar fi displazia ventriculară dreaptă, cardiomiopatia hipertrofică şi anumite tipuri de boli cardiace congenitale, pot fi, de asemenea, asociate cu un risc crescut de moarte subită. Incidenţa acestor afecţiuni este mult mai mică decât cele ale IRCM şi NIDCM - făcând dificil de realizat studiile prospective, randomizate, de control. Cu toate acestea, studiile observaţionale nerandomizate sugerează că subgrupurile de pacienţi cu risc ridicat pot beneficia de terapia ICD.

Cardiomiopatie hipertrofică

Bătăile ectopice ventriculare şi episoadele de NSVT sunt frecvente la pacienţii cu cardiomiopatie hipertrofică (HCM). În plus, incidenţa anuală a MSC este crescută la 1% până la 4% la pacienţii cu HCM. Se crede că cicatricile şi fibroza miocardice contribuie în mod semnificativ la fenotipul aritmic în această afecţiune. NSVT pare să confere un risc crescut de MSC şi anumiţi pacienţi cu risc ridicat cu NSVT pot fi candidaţi pentru un defibrilator (de exemplu, cei cu episoade de NSVT care sunt prelungite, repetitive sau asociate cu simptome de afectare a conştienţei). Alţi factori de risc pentru moartea subită includ supravieţuirea după stop cardiac, TV susţinută spontană, antecedente familiale de MSC prematură asociată cu HCM, hipertrofie marcată cu o grosime a ventriculului stâng > 30 mm şi un răspuns atenuat sau hipotensiv al tensiunii arteriale la efort.

Sindroame QT lung congenitale

Mutaţii în şapte gene au fost identificate la pacienţii cu sindrom genetic QT lung (LQTS) (vezi capitolul 25). Marea majoritate a cazurilor de LQTS sunt reprezentate de trei dintre cele şapte genotipuri: LQT1 (40% până la 55%), LQT2 (35% până la 45%) şi LQT3 (8% până la 10%). Incidenţa LQTS congenitală în Statele Unite este estimată la 1 la 7000 până la 10000; afecţiunea provoacă anual între 3000 şi 4000 de decese la copii. Sindromul este asociat cu un risc crescut de TV polimorfă (torsade de vârfuri) cu simptome care includ palpitaţii, sincopă, convulsii şi stop cardiac. Declanşatorii aritmiei variază în funcţie de genotipul de bază, dar includ de obicei exerciţii fizice pentru LQT1, evenimente acute de excitare (cum ar fi exerciţii, emoţii sau zgomot) pentru LQT1 şi LQT2 şi odihnă sau somn pentru LQT3. Pacienţii simptomatici netrataţi cu LQTS prezintă un risc ridicat de MSC, cu rate de mortalitate de până la 20% la 1 an şi de 50% până la 60% la 10 ani. Deşi P-blocantele sunt pilonul terapiei pentru LQTS congenital, implantarea ICD este recomandată pentru supravieţuitorii stopului cardiac şi pentru pacienţii cu torsada vârfurilor persistente în ciuda terapiei convenţionale.

Sindromul Brugada

Sindromul Brugada este asociat cu un model particular pe electrocardiogramă (ECG) care constă dintr-un pseudobloc de ramură drept (RBBB) şi supradenivelare persistentă a segmentului ST în derivaţiile V1 până la V3 (vezi capitolul 25). Afecţiunea este semnificativă pentru tendinţa sa pentru aritmii ventriculare maligne. SCD poate fi primul şi singurul eveniment clinic în sindromul Brugada, care apare la o treime dintre pacienţi. Evenimentele aritmice apar, în general, între 22 şi 65 de ani şi sunt mai frecvente noaptea decât în timpul zilei şi în timpul somnului faţă de treaz. Sexul masculin şi antecedentele familiale pozitive de MSC sunt considerate factori de risc pentru MSC. Important este că pacienţii cu antecedente de MSC şi cei cu antecedente de sincopă prezintă un risc semnificativ crescut pentru evenimente aritmice ulterioare, în comparaţie cu indivizii asimptomatici. Ghidurile actuale susţin implantarea ICD pentru pacienţii cu antecedente de MSC avortat sau TV susţinută, dovezile fiind mai puţin bine stabilite la pacienţii care au fie sincopă, fie antecedente familiale de moarte subită inexplicabilă. Rolul testării EP este incert în acest moment, deşi un studiu recent a relevat o valoare predictivă semnificativă pentru EPS la o serie mare de pacienţi cu model ECG Brugada tip 1.36 Un studiu randomizat a fost efectuat recent în Thailanda la pacienţi cu risc moştenit de MSC (sindromul morţii subite neaşteptate, despre care se crede că reprezintă sindromul Brugada); în acest studiu (DEBUT) 37 de pacienţi s-au dovedit a avea o supravieţuire îmbunătăţită cu un ICD faţă de terapia cu blocante P.

COST-EFICACITATEA ICD

Utilizarea crescută a ICD care a rezultat din studiile clinice menţionate mai sus a creat potenţial o povară financiară enormă pentru economia sănătăţii. În acest moment, există mai mult de trei milioane de pacienţi în America de Nord care sunt eligibili pentru un ICD pe baza criteriilor MADIT II; aproximativ 400.000 de pacienţi noi sunt de aşteptat să fie

adăugaţi la rândurile lor în fiecare an. Un defibrilator costă aproximativ 30.000 USD per pacient. Acest lucru se traduce printr-un cost iniţial de 90 de miliarde de dolari, costurile anuale fiind apoi estimate la 12 miliarde de dolari pe an - sume uimitoare după orice estimare!

De asemenea, s-au încercat să se efectueze o analiză cost-eficacitate pentru utilizarea ICD, cu analize, până în prezent, variind de la 20.000 USD la 70.200 USD pe an de viaţă câştigat38,39 (vezi Capitolul 1). Deoarece un tratament este, în general, considerat a fi rentabil dacă costul său este similar cu cel al hemodializei - între 35.000 USD şi 60.000 USD pe an de viaţă câştigat - ICD se compară relativ favorabil. Din păcate, acest lucru nu reduce impactul lor financiar asupra unui buget deja tensionat pentru îngrijirea sănătăţii.

Speranţa este că ICD-urile vor deveni mai puţin costisitoare în timp, deoarece costurile de cercetare şi dezvoltare sunt recuperate treptat de către industrie; concurenţa de pe piaţă va juca, de asemenea, probabil un rol. Există, de asemenea, presiuni asupra producătorilor de ICD pentru a dezvolta dispozitive ieftine numai pentru şoc, pentru a reduce costurile ICD. În afară de încercările de a reduce costul acestor dispozitive, o „reglare fină" a utilizării ICD la pacienţii care sunt cel mai probabil să le folosească va scădea, de asemenea, costul terapiei cu ICD. Încercările de o mai bună stratificare a riscului pentru SCD (şi utilizarea ICD rezultată) sunt în desfăşurare.

COMPLICAŢII, URMĂRIRI ŞI CONSIDERAŢII SPECIALE

Deşi implantarea ICD-urilor continuă să devină mai uşoară – atât în ceea ce priveşte sistemele mai mici, cât şi echipamentele îmbunătăţite – încă apar complicaţii. Infecţia dispozitivului poate apărea în până la 1% până la 2% din cazuri şi poate necesita utilizarea prelungită a antibioticelor sau repetarea procedurilor.40 Funcţionarea defectuoasă a plumbului poate provoca administrarea de şocuri neadecvate şi modificări ale stării metabolice a pacientului datorită adăugării de medicamente sau din cauza anomaliilor electrolitice care pot creşte pragul de defibrilare (vezi Anexa 2). Stresul psihologic al şocurilor frecvente cu ICD, adecvate sau inadecvate, poate avea, de asemenea, un impact negativ asupra calităţii vieţii unui pacient (Tabelul 21-6).

După implantarea ICD, monitorizarea de rutină este obligatorie. Aceasta include de obicei o verificare a plăgii în primele câteva zile până la săptămâni după implantare, precum şi vizite programate pentru monitorizarea funcţionării derivaţiei şi a dispozitivului şi documentarea terapiilor pentru bradicardie şi tahicardie. S-a dovedit că stimularea inutilă are efecte adverse şi ar trebui evaluată.41,42 Un aspect important în îngrijirea pacientului cu un ICD este acela de a oferi recomandări despre cum să răspundeţi la descărcarea unui dispozitiv (Fig. 21-4).43 Deoarece aplicarea unui magnet peste un ICD va suspenda terapiile ICD pentru tahicardie (adică, pacientii nu vor avea în vedere descărcarea dispozitivului), dar nu se va lua în considerare descarcarea dispozitivului. supus unei intervenţii chirurgicale. La pacienţii dependenţi de stimulator cardiac şi cu un ICD, poate fi necesară reprogramarea pentru a asigura o frecvenţă cardiacă adecvată în timpul intervenţiei chirurgicale, deoarece electrocauterizarea poate inhiba funcţionarea în mod inadecvat (Fig. 21-5).44

GHIDURI ACTUALE PENTRU

TERAPIA ICD

Colegiul American de Cardiologie (ACC), Asociaţia Americană a Inimii (AHA) şi Societatea Ritmului Inimii (HRS; cunoscută anterior sub numele de Societatea Nord-Americană de Pacing şi Electrofiziologie, NASPE) au actualizat ghidurile pentru implantarea ICD în 2002, iar Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) şi-a publicat liniile directoare în 2003.45-47, deoarece rezultatele studiilor lor au fost publicate aleatoriu şi au încorporat aleatoriu pe baza acestor ghiduri. Publicare, Centrul pentru Servicii Medicare şi Medicaid (CMS) a extins indicaţiile pentru acoperirea pentru inserarea ICD în ianuarie 2005.48 Un algoritm pentru indicaţiile pentru implantarea ICD este prezentat în Figura 21-6.

DIRECŢII VITORIALE

Sunt căutaţi factori noi pentru a stratifica mai eficient pacienţii cu risc de MSC. Căutarea unor markeri mai buni ai aritmiilor ventriculare este condusă de observaţia că

majoritatea SCD apare la pacienţi care nu ar fi consideraţi „cu risc ridicat" prin oricare dintre metodele de stratificare a riscurilor disponibile în prezent şi prin costul implantării şi utilizării ICD. Sunt necesare teste mai sensibile pentru a identifica pacienţii din ceea ce sunt considerate acum populaţii cu risc scăzut (de exemplu, cei

Management preoperator

Pacientul are ICD

Figura 21-5 Managementul sugerat al pacienţilor cu ICD în momentul intervenţiei chirurgicale. Reprogramarea poate fi necesară dacă pacientul este dependent de stimulator cardiac, deoarece plasarea magnetului va suspenda terapiile pentru tahicardie, dar nu va modifica parametrii şi terapiile bradicardiei. ECG, electrocardiogramă; ICD, cardioverter-defibrilator implantabil. (Din Blomberg P: Comunicare personală, 2005.)

cu boală coronariană, dar fără antecedente de moarte subită cardiacă şi conservare a funcţiei sistolice a ventriculului stâng). Mai mult, pe măsură ce indicaţiile pentru utilizarea ICD se extind, costul absolut al terapiei ICD ameninţă să facă implantarea pe scară largă prohibitivă în majoritatea ţărilor. Deşi unii au sugerat necesitatea fabricării de dispozitive mai ieftine (adică, ICD-uri care pot oferi o terapie adecvată pentru tahiaritmiile ventriculare, dar care nu au câteva dintre caracteristicile de diagnostic disponibile în prezent),49 mulţi alţii consideră că o mai bună stratificare a riscului poate fi cheia pentru menţinerea costurilor la un nivel scăzut. Dintre testele disponibile, FEVS este încă cea mai sensibilă, dar suferă de o lipsă de specificitate. Doar aproximativ 23% dintre pacienţii cu MADIT II primesc terapie adecvată de la dispozitivele lor pentru aritmii ventriculare care pot pune viaţa în pericol (la o perioadă de urmărire medie de 21 de luni). Rolul unui ICD la toţi pacienţii care îndeplinesc criteriile MADIT II este, prin urmare, controversat. Unii au sugerat că beneficiul terapiei cu ICD la pacienţii cu MADIT II ar putea fi limitat în mare măsură la

pacienţii cu TV inductibilă, care a fost un criteriu de intrare în MADIT I şi MUSTT. Cu toate acestea, inductibilitatea la EPS nu sa dovedit a fi suficientă ca stratificator de risc în populaţia de studiu MADIT II.

Rolul imagistică cardiacă în stratificarea riscului pentru SCD

În prezent sunt investigate două modalităţi imagistice: imagistica nucleară pentru a vizualiza sistemul nervos cardiac şi RMN cardiac pentru a evalua miocardul neviabil (şi riscul rezultat de aritmii maligne). Imagistica sistemului nervos autonom cardiac a fost efectuată de mai multe grupuri cu agenţi radiofarmaceutici, cum ar fi 123I-MIBG (folosind o cameră gamma) sau 11C-HED (folosind PET). S-a dovedit că amploarea şi eterogenitatea denervaţiei simpatice cu oricare dintre agenţii sunt predictive pentru aritmii ventriculare sau SCD. S-a demonstrat că o combinaţie de variabile 123I-MIBG şi HRV se corelează cu şocurile ICD într-o populaţie eterogenă de pacienţi cu ICD.50 O creştere a utilizării imagistică autonomă a inimii, împreună cu alţi markeri ai SCD, poate astfel spori capacitatea de a detecta pacienţii care ar putea beneficia cel mai mult de utilizarea ICD.

RMN-ul cardiac este, de asemenea, promiţător ca metodă de stratificare a riscului pentru MSC. Studiile51,52 au demonstrat sensibilitatea RMN cardiacă în detectarea miocardului sau a cicatricilor neviabile, chiar şi atunci când FEVS global pare a fi bine conservată. Bello şi colegii53 au arătat o corelaţie semnificativă între cicatricea ventriculară stângă detectată pe RMN cardiac şi tahiaritmiile ventriculare inductibile la studiul electrofiziologic. În acest studiu, suprafaţa şi masa infarctului - măsurate prin RMN cardiac - au fost identificatori mai buni ai pacienţilor care au un substrat pentru tahicardia ventriculară monomorfă, mai degrabă decât FEVS. Ca rezultat, un studiu ICD care este planificat va evalua utilitatea RMN pentru o mai bună stratificare a riscului pacienţilor cu disfuncţie ventriculară stângă uşoară până la moderată.

Rolul testării genetice în predicţia SCD

Studiile de bază, precum şi clinice, efectuate în ultimii câţiva ani indică mecanisme genetice complexe care stau la baza nu doar geneticii funcţiei canalelor ionice, ci şi aterogenezei, destabilizarii plăcii şi cascadei trombotice.54 Progresele în electrofiziologia moleculară şi genetică includ o înţelegere sporită a genelor care controlează structura porilor canalului ionic (de exemplu, cele care controlează structura porilor canalului ionic şi cele asociate cu SCN5L şi cele asociate cu SCN5L) peptide modulatoare (de exemplu, minK, MiRP-1). Genele care modulează sau modifică manipularea calciului (de exemplu, RyR2 şi CASQ2) sunt asociate cu aritmii, dintre care unele pot apărea din cauza interacţiunilor dintre aceste proteine de manipulare a calciului şi complexul KvLQT-1/minK. Interacţiunile dintre gene multiple, precum şi interacţiunile care apar între factorii genetici şi de mediu, pot fi necesare pentru căile patofiziologice comune finale, cum ar fi aterogeneza, cascada trombotică şi fenotipul aritmic rezultat. Integrarea treptată a acestor caracteristici pentru indivizi prin metode analitice complexe oferă speranţa unui domeniu de epidemiologie genetică care să identifice mai precis acei pacienţi cu risc crescut de MSC.55

Referinţe

Zheng ZJ. Moarte subită cardiacă în Statele Unite, 1989 până în 1998. Circulation 2001;104:2158-63.

Crespo EM, Kim J, Selzman KA: Utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile pentru prevenirea morţii subite cardiace: o revizuire a dovezilor şi a implicaţiilor. Am J Med Sci 2005;329:238-46.

Myeburg RJ, Interian A, Jr., Mitrani RM, et al: Frecvenţa morţii subite cardiace şi profilurile de risc. Am J Cardiol 1997; 80:10F-19F.

Weaver WD, Cobb LA, Hallstrom AP şi colab: Consideraţii pentru îmbunătăţirea supravieţuirii în urma stopului cardiac în afara spitalului. Ann Emerg Med 1986;15:1181-6.

Weaver WD, Hill D, Fahrenbruch CE, et al:Utilizarea defibrilatorului extern automat în managementul stopului cardiac în afara spitalului. N Engl J Med 1988;319:661-6.

Akhtar M, Jazayeri M, Sra J, et al: Defibrilator cardioverter implantabil pentru prevenirea morţii cardiace subite la pacienţii cu tahicardie ventriculară şi fibrilaţie ventriculară: terapia ICD în moartea subită cardiacă. Pacing Clin Electrophysiol 1993;16:511-8.

Investigatorii antiaritmic versus defibrilatoare implantabile (AVID): o comparaţie a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din aritmii ventriculare aproape fatale. N Engl J Med 1997;227: 1576-83.

Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian implantable defibrilator study (CIDS): Un studiu randomizat al defibrilatorului cardioverter implantabil împotriva amiodaronei. Tiraj 2000; 101:1297-302.

Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R: Comparaţie randomizată a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din stop cardiac: Studiul de arrest cardiac Hamburg (CASH). Tiraj 2000; 102:748-54.

Lee DS, Green LD, Liu PP şi colab: Eficacitatea defibrilatoarelor implantabile pentru prevenirea evenimentelor aritmice şi a decesului:

O meta-analiză. J Am Coll Cardiol 2003;41:1573-82.

Kadish A, Mehra M: Dispozitive pentru insuficienţă cardiacă: cardioverter-defibrilatoare implantabile şi terapie de stimulare biventriculară. Circulation 2005;111:3327-35.

Grupul de cercetare multicentric postinfarct: stratificarea riscului şi supravieţuirea după infarctul miocardic. N Engl J Med 1983;309:331-6.

Marchioli R, Barzi F, Bomba E şi colab.: Protecţia timpurie împotriva morţii subite prin acizi graşi polinesaturaţi n-3 după infarct miocardic: Analiza în timp a rezultatelor Grupului

Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nelTInfarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Tiraj 2002;105:1897-903.

Torp-Pedersen C, KL: Efectul inhibitorului ECA trandolapril asupra speranţei de viaţă a pacienţilor cu funcţie ventriculară stângă redusă după infarct miocardic acut. Grupul de studiu TRACE. Evaluare cardiacă trandolapril. Lancet 1999;354:9-12.

Moss A, Zareba W, Hall WJ, et al: Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial II Investigatori: Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţiune de ejecţie redusă. N Engl J Med 2002; 346:877-83.

Katritsis DG, Camm AJ: Tahicardie ventriculară nesusţinută: Unde ne aflăm? Eur Heart J 2004;25:1093-9.

Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM: Prevalenţa, caracteristicile şi semnificaţia tahicardiei ventriculare detectate prin înregistrări electrocardiografice continue de 24 de ore în faza târzie de spitalizare a infarctului miocardic acut. Am J Cardiol 1986;58: 1151-60.

Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG şi colab: Prevalenţa şi semnificaţia prognostică a aritmiilor ventriculare după infarctul miocardic acut în era fibrinolitică. Rezultate GISSI-2. Circulation 1993;87:312-22.

Senges JC, Becker R, Schreiner KD şi colab.: Variabilitatea constatărilor electrocardiografice Holter la pacienţii care îndeplinesc criteriile MADIT noninvazive. Test de implantare cu defibrilator automat multicentric. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:183-90.

Josephson M: Tahicardie ventriculară recurentă. În Josephson M (ed.): Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 519-526.

Sager PT, Perlmutter RA, Rosenfeld LE şi colab.: Efectele electrofiziologice ale terapiei trombolitice la pacienţii cu infarct miocardic anterior transmural complicat de formarea anevrismului ventricular stâng. J Am Coll Cardiol 1988;12:19-24.

Richards DA, Cody DV, Denniss AR, et al: Instabilitatea electrică ventriculară: un predictor al morţii după infarctul miocardic. Am J Cardiol 1983;51:75-80.

Richards DA, Byth K, Ross DL, Uther JB: Care este cel mai bun predictor al tahicardiei ventriculare spontane şi al morţii subite după infarctul miocardic? Circulation 1991;83:756-63.

Zoni-Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C: Valoarea stimulării ventriculare programate în predicţia morţii subite şi a tahicardiei ventriculare susţinute la supravieţuitorii infarctului miocardic acut. Am J Cardiol 1996;77:673-80.

Moss AJ, Daubert J, Zareba W: MADIT-II: Implicaţii clinice. Cardiac Electrophysiol Rev 2002;6:463-5.

Galvin J, Ruskin J: Tahicardie ventriculară la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. În Zipes DP, Jalife J (ed.): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, a 4-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp. 575-87.

Bailey JJ, BA, Handelsman H, Hodges M: Utilitatea testelor curente de stratificare a riscului pentru prezicerea evenimentelor aritmice majore după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol 2001;38:1902-11.

Moss A, Hall WJ, Cannom DS şi colab.: Supraviețuirea îmbunătăţită cu un defibrilator implantat la pacienţii cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. Investigatori ai studiului de implantare a defibrilatorului automat multicentric. N Engl J Med 1996;335:1933-40.

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD şi colab: Un studiu randomizat al prevenirii morţii subite la pacienţii cu boală coronariană. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută. N Engl J Med 1999;341:1882-90.

Bigger JJ: Utilizarea profilactică a defibrilatoarelor cardiace implantate la pacienţii cu risc crescut de aritmii ventriculare după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian. Investigatori ai studiului cu plasture de bypass coronarian (CABG). N Engl J Med 1997;337: 1569-75.

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P şi colab., pentru anchetatorii DINAMIT: Utilizarea profilactică a unui cardioverterdefibrilator implantabil după infarct miocardic acut. N Engl J Med 2004;351:2481-8.

Bansch D, Antz M, Boczor S, şi colab: Primary prevention of suden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). Tiraj 2002;105:1453-8.

Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG şi colab., pentru anchetatorii AMIOVIRT: Amiodarona versus defibrilator cardioverter implantabil: studiu randomizat la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică şi tahicardie ventriculară asimptomatică nesusţinută—AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003;41:1707-12.

Kadish A, Dyer A, Daubert JP, şi colab., pentru Defibrilatoare în Evaluarea tratamentului cardiomiopatiei nonischemice (DEFINIT) Investigatori: Implantarea defibrilatorului profilactic la pacienţii cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. N Engl J Med 2004; 350:2151-8.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB şi colab., pentru Studiul cu moartea subită cardiacă în insuficienţa cardiacă (SCD-HeFT) Investigatorii: Amiodarona sau un defibrilator cardioverter implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med 2005;352:225-37.

Brugada J, Brugada R, Brugada P: determinanţi ai morţii cardiace subite la persoanele cu modelul electrocardiografic al sindromului Brugada şi fără stop cardiac anterior. Tiraj 2003;108:3092-6.

Nademanee K, Veerakul G, Mower M şi colab: Defibrilator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT):

Un studiu clinic randomizat. Circulation 2003;107:2221-6.

Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK: Eficienţa costurilor a defibrilatoarelor cardioverter implantabile. N Engl J Med 2005; 353:1471-80.

Seidl K, Senges J: Utilizarea la nivel mondial a cardioverter/defibrilatoarelor implantabile acum şi în viitor. Cardiac Electrophysiol Rev 2003;7:5-13.

DiMarco JP: cardioverter-defibrilatoare implantabile. N Engl J Med 2003;349:1836-7.

Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE şi colab.: Stimularea cu două camere sau stimularea de rezervă ventriculară la pacienţii cu un defibrilator implantabil: Studiul cu dublă cameră şi defibrilator implantabil VVI (DAVID). JAMA 2002;288:3115-23.

Sharma A, Epstein AE, Herre JM şi colab.: O comparaţie a studiilor AVID şi DAVID ale defibrilatoarelor implantabile. Am J Cardiol 2005;95:1431-5.

Sears SF, Jr., Shea JB, Conti JB: Pagina pacientului de cardiologie: Cum să răspunzi la un şoc cu defibrilator-cardiovertor implantabil. Tiraj 2005;111:e380-2.

Blomberg P: Comunicare personală, 2005.

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, şi colab: Task Force on Sudden Cardiac Death, Societatea Europeană de Cardiologie. Europace 2002;4:3-18.

Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al:. Actualizare ghid ACC/AHA/NASPE 2002 pentru implantarea stimulatoarelor cardiace şi a dispozitivelor antiaritmice: articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul ACC/AHA/NASPE pentru a actualiza Ghidurile pentru stimulatoare cardiace din 1998). Circulation 2002;106:2145-61.

Winters SL, Packer DL, Marchlinski FE, et al: Declaraţie de consens privind indicaţiile, ghidurile de utilizare şi recomandările pentru urmărirea defibrilatoarelor cardioverter implantabile. Pacing Clin Electrophysiol 2001;24:262-9.

Centre pentru servicii Medicare şi Medicaid: Baza de date privind acoperirea Medicare. NCD pentru defibrilatoare automate implantabile (20.4). Disponibil la http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewncd.asp?ncd_id= 20.4&ncd_version=3&basket=ncd%3A20%2E4%3A3%3AImplan table+Automatic+Defibrilators. Accesat la 19.01.06.

Zipes D: Defibrilator-cardioverter implantabil: Un Volkswagen sau un Rolls Royce: Cât vom plăti pentru a salva o viaţă? Circulation 2001;103:1372-4.

Arora R, Ferrick KJ, Nakata T şi colab: I-123-MIBG imagistică şi analiza variabilităţii ritmului cardiac pentru a prezice necesitatea unui defibrilator cardioverter implantabil. J Nucl Cardiol 2003; 10:121-31.

Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ şi colab: Vizualizarea microinfarctului discret după intervenţia coronariană percutanată asociată cu creşterea uşoară a creatinkinazei-MB. Tiraj 2001;103:2780-3.

Lee DC, Simonetti OP, Harris KR şi colab.: Rezonanţa magnetică versus imagistica de perfuzie a stresului farmacologic cu radionuclizi pentru stenoze care limitează fluxul de severitate diferită. Tiraj 2004; 110:58-65.

Bello D, Fieno DS, Kim RJ şi colab.: Morfologia infarctului identifică pacienţii cu substrat pentru tahicardie ventriculară susţinută.

J Am Coll Cardiol 2005;45:1104-8.

Myerburg R, Interian A, Jr., Simmons J, Castellanos A: Moarte subită cardiacă. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, ed. a 4-a. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 720-731.

Myerburg RJ: Lacune ştiinţifice în predicţia şi prevenirea morţii subite cardiace. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:709-23.

Cain ME, Anderson JL, Arnsdorf MF şi colab.: Electrocardiografie medie semnal. J Am Coll Cardiol 1996;27:238-49.

La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI şi colab.: Sensibilitatea baroreflexă şi variabilitatea ritmului cardiac în predicţia mortalităţii cardiace totale după infarctul miocardic. Investigatorii ATRAMI (Tonus şi reflexe autonome după infarct miocardic). Lancet 1998;351:478-84.

Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al: Evaluarea combinată a alternanţilor de unde T şi potenţialelor tardive utilizate pentru a prezice evenimentele aritmice după infarctul miocardic: un studiu prospectiv. J Am Coll Cardiol 2000;35:722-30.

Prezentare generală a istoriei terapiei chirurgicale pentru aritmii

Tratamentul chirurgical al aritmiilor cardiace a suferit schimbări semnificative în ultimele patru decenii. Deşi multe dintre aceste proceduri au fost printre primele efectuate de domeniul în curs de dezvoltare al chirurgiei cardiace, ele au suferit unul dintre cele mai uimitoare cicluri de dezvoltare şi apoi recesiune văzute oriunde în medicină. Scopul acestui capitol este de a prezenta pe scurt această istorie şi apoi de a ne concentra asupra acelor

proceduri utilizate în prezent de chirurgul cardiac, asupra modului în care acestea se dezvoltă şi se schimbă rapid şi asupra modului în care vor fi aplicate în viitorul apropiat.

Rezumatul terenului de azi

Spre deosebire de toate celelalte operaţii efectuate de chirurgul cardiac, cele destinate tratarii aritmiilor sunt, prin natura lor, ablative: distrug ţesutul pentru a restabili ritmul normal şi conducerea electrică. În primele zile ale chirurgiei cardiace, când bypass-ul cardiopulmonar era încă un adjuvant foarte periculos, subspecialitatea electrofiziologiei cardiace nu exista încă. Hoffman şi Cranefield1 au oferit baza principiilor în laboratorul de bază, iar studiile de pionierat ale lui Durrer şi ale colegilor2 au condus la utilizarea intervenţiei chirurgicale pentru tratarea aritmiilor.

Sarcina chirurgului a fost mai întâi să înţeleagă mecanismul care stă la baza aritmiei şi, în al doilea rând, să o distrugă. Acest lucru ar putea însemna transectarea unui tract accesoriu de ocolire, localizarea şi eliminarea unui focar de automatitate anormală sau chiar crearea de linii de bloc de conducere pentru a opri undeletele reintrante. Prin aceste eforturi s-au învăţat multe despre anatomia inimii, despre cartografierea epicardică şi endocardică, interpretarea electrogramelor şi despre metodele de distrugere a ţesuturilor care ar putea îndepărta în siguranţă ţesutul anormal, dar lasă inimii un sincitiu funcţional. Progresul din ultimele două decenii a fost unul mai mult al miniaturizării decât al descoperirii.

Sarcina cu care se confruntă chirurgul de astăzi este cum să-şi aplice abilităţile în modul care le completează cel mai bine pe cele ale colegilor din laboratorul de electrofiziologie. Pentru unele aritmii, nu există nicio îndoială că abordarea percutanată endocardică este cea mai bună, dar pentru altele nu este cazul. Provocarea pentru chirurgii de azi şi de mâine este de a oferi cea mai bună abordare a inimii pentru tratamentul specific al aritmiei, totuşi combina acest lucru cu cele mai puţin invazive metode şi, mai ales, menţine eficacitatea.

PROCEDURI ISTORICE

Ablaţia Wolff-Parkinson-White

Existenţa conducţiei electrice prin şanţul atrioventricular (AV) a fost demonstrată pentru prima dată în 1967, în timpul cartografierii intraoperatorii.3 Grupul Duke a fost primul care a raportat tratamentul chirurgical de succes pentru sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW) în 1968.4 Procedura a implicat abordarea inimii printr-o sternotomie mediană în timpul cartografierii ventriculare eventriculare la nivelul locului ventricular. rata de inserţie) şi cel mai precoce loc de activare atrială în timpul tahicardiei mişcării circului. Inelul AV a fost apoi incizat pentru a tăia calea accesorie.

Pe măsură ce experienţa creştea, vindecarea ar putea fi obţinută la aproape 100% dintre pacienţi. Până în anii 1980, sute de cazuri erau efectuate anual. Până la sfârşitul anilor 1980, totuşi, au fost dezvoltate tehnici de ablaţie cu cateter transvenos. În prezent, tehnicile de ablaţie cu cateter (vezi capitolul 20) au ocolit aproape complet abordarea chirurgicală

deschisă.5 Cu toate acestea, există pacienţi la care ablaţia pe bază de cateter este ocazional nereuşită şi este încă necesară o abordare chirurgicală.

Tahicardie cu reintrare nodale atrioventriculară

Reintrarea în nodul AV rezultă din comunicarea între căile lente şi rapide de conducere care implică nodul AV şi fibrele de tranziţie6 (vezi capitolul 23). Ross şi colegii au dezvoltat o abordare chirurgicală pentru a trata reintrarea ganglionului AV, dar aceasta a fost înlocuită cu ablaţia cu cateter8,9.

Tahicardie ventriculară post-infarct

Tahicardia ventriculară ischemică după infarctul miocardic rămâne o problemă semnificativă, mai ales că supravieţuirea continuă să se îmbunătăţească după infarctul miocardic. S-a considerat în general că aceste aritmii au rezultat din reintrarea în ţesuturi eterogene care au supravieţuit după infarct. Cartografierea VT cu cateter endocardic şi epicardic a fost pionierat de Josephson şi colegii.11,12 Acest lucru a condus la rezecţia subendocardică ghidată de hartă pentru tratarea TV.12,13.

Rezecţia şi ablaţia endocardică, combinate cu repararea anevrismelor ventriculare, a devenit un tratament extrem de eficient pentru această afecţiune.14,15 Având în vedere populaţia de pacienţi la care se efectuează această operaţie, s-a înregistrat totuşi un grad semnificativ de morbiditate şi mortalitate. Combinată cu progresele în tehnicile de ablaţie cu cateter şi demonstrarea eficacităţii defibrilatoarelor-cardiovertice implantabile, această procedură a fost, de asemenea, aproape complet eliminată din practica chirurgicală, limitată doar la acei pacienţi care au tahicardie neîncetată şi au fost refractari la terapia medicamentoasă, au avut complicaţii de la terapia cu cateter sau care, de asemenea, urmează să fie trataţi pentru insuficienţă cardiacă sau complicaţii ventriculare avansate. Acest lucru este regretabil pentru că, spre deosebire de ICD-uri, intervenţia chirurgicală vindecă problema. Poate exista o resurecţie a intervenţiei chirurgicale în viitor.

PROCEDURI EFECTUATE IN PREZENT

Fibrilatie atriala

Fibrilaţia atrială, departe de a fi o aritmie neplăcută, s-a dovedit clar că creşte mortalitatea şi provoacă o morbiditate considerabilă victimelor sale. În ciuda a patru decenii de încercări de terapie farmacologică, s-a obţinut puţin succes şi multe dintre medicamentele utilizate astăzi au cu ele efecte secundare semnificative, limitative. În ultimii 10 ani, a existat o explozie a nivelului de interes pentru tratamentele nefarmacologice pentru fibrilaţia atrială (FA) (fig. 22-1 până la 22-3).

Bazele electrofiziologice ale fibrilaţiei atriale şi dezvoltarea unei proceduri

Încercările iniţiale de tratament chirurgical pentru FA s-au concentrat în principal pe „deconectarea" atriilor de la ventriculi, în principal pentru a controla răspunsul ventricular. Operaţia de izolare a atriului drept16, operaţia de deconectare a atriului stâng17 şi operaţia

Coridor18,19 au avut toate rate de succes rezonabil de ridicate. Cu toate acestea, aceste proceduri au lăsat componente ale atriilor încă fibrilând. Pacientul a rămas expus riscului de accident vascular cerebral şi a necesitat continuarea terapiei cu anticoagulante şi riscurile aferente acestora. De fapt, ei nu au fost mai buni la tratament decât procedura de ablaţie nodal AV percutanată efectuată în mod obişnuit, dar această din urmă terapie a evitat operaţia pe cord deschis.

Principiile teoretice care stau la baza FA au fost propuse acum 100 de ani. Dovezile experimentale din ultimele patru decenii au sugerat că reintrarea ar putea servi drept mecanism pentru FA. Abia după munca de pionierat a Dr. Cox şi Boineau din anii 1980, dovada a fost obţinută in vivo. Ei au reuşit să demonstreze, în experimente de cartografiere umană şi animală, folosind electrozi multipolari de înaltă densitate, că FA era o aritmie auto-susţinută, dependentă de multiple unde reintrante care rătăcesc la întâmplare în sinciţiul atrial. inelul mitral şi septul interatrial, operaţia nu ar opri FA în mod fiabil la om.22

Pe măsură ce s-a acumulat mai multă experienţă în laborator şi în sala de operaţie, a devenit evident că FA ar putea să nu fie rezultatul unui singur mecanism de bază, ci mai degrabă o combinaţie a mai multor mecanisme posibile. Din păcate, rămâne imposibil din punct de vedere tehnic să se finalizeze construcţia şi analiza unei hărţi complete de activare a fibrilaţiei atriale în timp real. Astfel, a fost concepută o operaţie ghidată anatomic pentru a trata cât mai mulţi pacienţi. Iteraţiile rezultate ale procedurii Dr. Cox's Maze, care se stabilesc acum pe Maze-III, au devenit abordarea standard pentru pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale pentru FA. Această operaţie a întâmpinat un grad foarte mare de succes în urma urmăririi pe termen lung (a se vedea mai târziu) şi este astăzi standardul cu care trebuie comparate alte proceduri. De la mijlocul anilor 1990 a fost interesul multor chirurgi să adapteze Maze-III la o abordare mai puţin invazivă şi mai puţin morbidă.

S-au făcut lucrări ulterioare în avansarea cartografierii intraoperatorii în timp real şi în adaptarea terapiei chirurgicale fie către PV, fie către întregul atrium, în funcţie de aritmia individuală a pacientului. Cu toate acestea, în prezent nu a existat nicio validare a cartografierii în timpul FA ca ghid util pentru terapia chirurgicală. Va trebui să aşteptăm să vedem dacă această abordare evoluează pentru a fi o metodă precisă, reproductibilă şi semnificativă de a ghida intervenţia chirurgicală.

Experienţa cu operaţiunea labirintului

În încarnarea sa actuală, operaţiunea Maze-III a avut un succes excelent într-o mare varietate de setari şi instituţii. În mod îmbucurător, rata de mortalitate a operaţiei a fost scăzută, variind de la 1,4% la 3,6%.23-25 Atunci când este efectuată pentru FA singură, s-a raportat că „vindecă” până la 96,3% dintre pacienţi.23 Când este aplicată în timpul intervenţiei chirurgicale de valvă mitrală, restabileşte ritmul sinusal la 65% până la 82% din pacienţi. bypass coronarian şi înlocuirea valvei aortice.25-27

Una dintre cele mai interesante descoperiri la pacienţii care au fost supuşi procedurii Maze-III este că există o incidenţă scăzută a accidentului vascular cerebral, mai puţin de 0,1% pe

an în experienţa Dr. Cox.28,29 Acest lucru este surprinzător deoarece aceşti pacienţi poartă o povară mare de sutură şi material de sutură în atriile lor şi nu sunt de obicei plasaţi sub tratament anticoagulant. Posibil acest lucru se datorează faptului că apendicele atriului stâng a fost îndepărtat de la fiecare pacient, dar poate fi şi rezultatul restabilirii funcţiei de transport atrial drept şi stâng la majoritatea pacienţilor, deşi amploarea acestei restaurări este controversată.30-32.

Proiectarea unei proceduri ablative eficiente

Numai în ultimii 10 ani au devenit disponibile date ştiinţifice referitoare la mecanismele fiziopatologice de bază ale FA. Acest lucru se datorează în mare parte apariţiei unui model animal de FA permanentă,33 precum şi demonstraţiei la oameni că episoadele de FA paroxistică pot începe în sau în jurul PV.34

În ceea ce priveşte FA paroxistică, aceste constatări au condus la o creştere extraordinară a interesului fie pentru ablarea focarelor PV, fie deconectarea electrică a PV din restul atriului stâng. Ca rezultat al designului său original, procedura Maze a impus crearea unei linii complet de cicatrice în jurul tuturor celor patru PV ca un singur pedicul. Ar fi fost de aşteptat să elimine - şi a avut destul de mult succes în eliminarea - FA paroxistică. Încercările de a recrea setul de leziuni Maze cu sonde RF endocardice s-au întâlnit cu sesiuni de laborator EP foarte lungi şi uneori multiple, rate scăzute de succes şi rate ridicate de complicaţii.

Evoluţiile în ablaţia cu cateter au reflectat ceea ce este cunoscut de chirurg de ceva timp: o deconectare electrică completă a pediculului sau antrului PV, care necesită posibil porţiunea peretelui atrial stâng în spate şi între PV duce la o rată de „vindecare" mare pentru pacienţii cu FA paroxistică (vezi Fig. 22-1). Aceasta rămâne piatra de temelie a tratamentului pentru aceşti pacienţi deoarece, deşi mai mulţi investigatori au arătat acum că impulsurile anormale pot avea originea în afara acestei regiuni,35,36 majoritatea pacienţilor cu PAF pot fi trataţi prin această abordare ablativă cuprinzătoare.

În ceea ce priveşte fibrilaţia permanentă, situaţia este însă mult mai complexă. Unii cercetători au arătat că mecanismul care stă la baza fibrilaţiei permanente este posibil reintrarea întâmplătoare37; alţii sugerează că driverele focale sau „rotorii mamei" pot perpetua aritmia.38,39 Având în vedere această incertitudine, este puţin probabil ca izolarea uneia sau chiar a unui număr mic de regiuni sau vene ale muşchilor atriali să se dovedească cu succes la tratarea acestor pacienţi. Mai degrabă, va fi mai probabil necesar să se creeze obstacole de conducere care să împiedice reintrarea prin limitarea excitaţiei în regiuni definite ale atriului, stingerea

Figura 22-1 Ilustrarea unei leziuni „cutie" plasată pe peretele posterior al atriului stâng (zonă roşu închis), înconjurând complet venele pulmonare sub formă de pedicul. Vederea este posterioară, arătând aorta şi artera pulmonară în sus şi ventriculul stâng în jos. Vena

cavă superioară şi inferioară sunt la dreapta, iar apendicele atrial stâng este la stânga. (LV, ventriculul stâng.)

generează impulsuri anormale, păstrând totuşi conexiunile între regiuni şi între nodul SA şi nodul AV. Designul procedurii (procedurilor) Maze a încercat să realizeze acest lucru şi, aşa cum sa discutat mai devreme, a avut succes şi durabilitate excelente.

Prin urmare, este raţional să se utilizeze diferite strategii ablative pentru pacienţii care prezintă diferite forme de FA. În loc să cartografieze locaţia fiecărui loc de origine a impulsului la fiecare pacient cu FA paroxistică, ar fi mai eficient să izolaţi electric PV şi peretele atrial stâng posterior de restul atriului. Acest lucru ar fi de aşteptat să trateze cu succes aproximativ 90% din PAF care provine din venele pulmonare. Pentru pacienţii care prezintă sau progresează la forme mai permanente de FA, totuşi, ar fi recomandat un set de leziuni mai complet: acest set ar trebui să izoleze PV, dar să includă şi extensii la inelul mitral, apendicele atriului stâng şi chiar peste atriul drept (vezi Fig. 22-3) până când se dovedeşte că aceste leziuni Maze nu sunt necesare. Acest argument devine mai puternic dacă crearea leziunilor poate fi realizată cu un risc suplimentar mic sau deloc pentru pacient.

Având în vedere acest lucru, procedurile viitoare trebuie concepute, implementate şi studiate. Aplicarea aleatorie a seturilor de leziuni prost definite la grupuri eterogene de pacienţi doar pentru că „au FA" ar trebui descurajată. Aproape sigur se va întâlni cu un grad de eşec mai mare decât este necesar şi va face destul de dificil să se determine unde pot fi aduse îmbunătăţiri.

VIITORUL TERAPIEI CHIRURGICALE

A existat o reducere marcată a numărului de operaţii de tăiere şi coasere Maze, dar numărul de proceduri ablative efectuate în timpul intervenţiilor chirurgicale pe cord deschis pentru tratamentul fibrilaţiei atriale a crescut vertiginos, în întregime pentru că au devenit disponibile tehnologii mai noi (vezi Fig. 22-2). Prin urmare, este rezonabil să ne aşteptăm că noile dispozitive ablative vor deveni mult mai utilizate pe măsură ce trece timpul şi pe măsură ce siguranţa, eficacitatea şi uşurinţa lor de utilizare devin cunoscute pe scară largă. În acest moment, nu este clar ce tehnologie (sau tehnologii) ar trebui utilizată, pe ce pacienţi şi pentru ce model de leziuni.

Figura 22-2 Date Medicare din 2004 care arată rata de creştere a cazurilor de fibrilaţie atrială chirurgicală efectuate pe o perioadă de 7 ani.

Cazul pentru terapia concomitentă

Justificarea tratării FA la pacienţii care urmează să fie supuşi unei intervenţii chirurgicale pe cord deschis este una uşoară: dacă se poate efectua o procedură eficientă şi sigură, atunci

este indicată. După cum sa menţionat mai devreme, deşi mii de proceduri ablative au fost efectuate folosind o serie de tehnologii diferite pentru a crea leziuni, nu au existat studii organizate, prospective, controlate care să abordeze problemele tehnologiei sau ale selecţiei leziunilor. Literatura de specialitate constă din rapoarte de caz, serii retrospective mici şi un raport ocazional prospectiv de tip registru. În ciuda acestui fapt, rezultatele au fost în general îmbucurătoare şi ratele de complicaţii au fost scăzute.40

Tratamentul de susţinere a datelor

Există o concepţie greşită interesantă şi comună în comunitatea chirurgicală că pacienţii cu boală valvulară şi FA vor fi vindecaţi de FA lor numai dacă problemele valvulare sunt abordate. În mod evident, nu este cazul şi o oportunitate unică va fi pierdută dacă terapia concomitentă este reţinută. Elahi şi colegii au arătat într-un grup de 877 de pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale izolate de bypass coronarian că, dacă au venit la sala de operaţie în FA, doar 5% şi-au recăpătat ritmul sinusal la 1 an de aniversare.41 Raine şi colegii au urmărit 92 de pacienţi supuşi unei înlocuiri izolate de valvă mitrală şi au constatat că doar 8 din cei 4% au început să înceapă în FA.

Rămânerea în FA după intervenţia chirurgicală cardiacă nu este benignă: şansele de a suferi un accident vascular cerebral au fost de 3,4 ori mai mari dacă FA este ritmul predominant după intervenţia chirurgicală mitrală43 şi de 2,2 ori mai mare după operaţia de aortă.44 În plus, prezenţa FA după intervenţia chirurgicală valvulară s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru insuficienţă cardiacă şi deces45.

Figura 22-3 Ilustrarea leziunilor atriale drepte plasate pe peretele liber al atriului drept şi între cele două vene cave. Se poate observa şi leziunea cutie care înconjoară venele pulmonare.

Este benefică revenirea la ritmul sinusal? În seria Bando de 241 de pacienţi care au fost supuşi fie unei intervenţii chirurgicale de valvă mitrală, fie de valvă aortică cu o procedură combinată Maze, supravieţuirea s-a îmbunătăţit în perioada de urmărire de 5 ani dacă ritmul sinusal a fost restabilit.46 Incidenţa accidentului vascular cerebral a scăzut de asemenea de la 19,1% la 6,4% cu ritmul sinusal. Revenirea la ritmul sinusal a fost asociată, de asemenea, cu o scădere a presiunii arterelor pulmonare47 şi îmbunătăţiri ale dimensiunii şi funcţiei atriului stâng.48 În mod evident, deoarece pacienţii cu boală valvulară sunt cei mai predispuşi la FA în momentul intervenţiei chirurgicale, ei vor beneficia cel mai mult de tratamentul concomitent şi ar trebui să le fie oferit. Deşi pacienţii cu boală coronariană izolată ar putea să nu beneficieze la fel de mult ca cei cu boală valvulară, dacă şi ei pot fi supuşi ablaţiei cu risc minim, aceasta ar trebui să le fie oferită.

O revizuire a tehnologiilor disponibile

Metoda clasică de creare a leziunilor este tăierea şi coaserea ţesuturilor. Acest lucru creează o cicatrice compusă în mare parte din colagen şi puţin sau deloc material celular. Prin urmare, nu este conductiv electric. Scopul „tehnologiilor alternative" a fost de a crea o cicatrice similară prin leziuni termice şi necroză de coagulare. Pentru a produce o astfel de leziune, ţesutul trebuie fie încălzit la 50°C, fie congelat la -60°C. Cantitatea de ţesut rănit este de obicei direct proporţională cu durata de timp în care ţesutul este menţinut la oricare temperatură. Diferitele surse de energie discutate mai jos diferă în principal prin metoda prin care transferă energia către ţesut şi cât de adânc acea energie este condusă în ţesut.

O trecere în revistă a unor caracteristici, avantaje şi dezavantaje ale fiecărei metode este prezentată în Tabelul 22-1. Trebuie remarcat faptul că în prezent (2006) dispozitivele discutate după cum urmează sunt toate etichetate FDA pentru ablaţia ţesuturilor moi (toate, cu excepţia dispozitivului Atricure, sunt de asemenea etichetate pentru ablaţia muşchiului cardiac), dar niciunul nu este aprobat pentru tratamentul FA. Prin urmare, toate sunt utilizate în prezent „off-label" pentru tratamentul FA.

În ciuda formelor de energie şi a metodelor de aplicare clar diferite, este interesant de observat că atunci când este aplicat cu atriul stâng deschis, din punct de vedere endocardic cu stop cardioplegic complet la rece, pare să existe o diferenţă foarte mică în siguranţa sau eficacitatea oricărui dispozitiv faţă de celelalte40.

Cea mai vastă experienţă a fost cu dispozitivele RF unipolare uscate, în principal sonda Cobra de la Boston Scientific. Sonda constă dintr-un vârf activ maleabil de 6 cm lungime x 2 mm diametru, care poate fi modelat după dorinta operatorului. Analizând utilizarea raportată a acestuia în 16 studii, inclusiv 1187 de pacienţi, Khargi şi colegii săi au descoperit că RF unipolar uscat a fost eficient în eliberarea pacienţilor de FA în 78% din timp (succesul raportat a variat de la 42% la 92%).40 Au existat mai multe complicaţii atribuite utilizării sondei; cele mai îngrijorătoare au fost leziunile esofagiene, care au dus la deces în 60% din timp.40a Pe măsură ce s-a acumulat mai multă experienţă cu dispozitivul şi s-au dezvoltat metode mai sigure de ablaţie - cum ar fi plasarea unui burete rece şi umed între peretele posterior al atriului stâng şi esofag şi/sau protejarea sondei în cazurile rare - ar trebui să devină cele mai rare.

Există multe surse de energie disponibile pentru chirurg şi niciuna dintre ele nu are avantaje sau dezavantaje copleşitoare. Alegerea depinde în principal de persoana care efectuează procedura; cu toate acestea, pot exista unele puncte de luat în considerare

selecţie: dacă dispozitivul poate fi utilizat numai din endocard, atunci probabil că nu va fi util în tratarea pacienţilor cu boală coronariană sau numai cu boală valvulară aortică la care atriul stâng nu va fi deschis în mod obişnuit. În schimb, dacă dispozitivul poate fi utilizat fie

din epicard, fie din endocard, atunci mai mulţi pacienţi ar putea fi trataţi. Dacă dispozitivul este rigid, cu o formă fixă, atunci nu poate fi utilizat pentru a realiza leziuni de formă sau dimensiune arbitrară decât dacă accesul

este stabilit la endocard şi, chiar şi atunci, astfel de leziuni pot să nu fie posibile. Un dispozitiv maleabil poate fi utilizat pe orice pacient şi din orice abordare. Dacă dispozitivul emite energie doar într-o singură direcţie („unipolar”), atunci în prezent nu există nicio modalitate de a şti cu precizie când a fost atins un punct final, cum ar fi transmuralitatea. Dispozitivele de clemă bipolară urmează algoritmi specifici care sunt proiectaţi pentru a opri ablaţia atunci când a fost atinsă transmuralitatea.

Terapia ablativă a fibrilaţiei atriale singuratice

De la dezvoltarea sa, în urmă cu mai bine de 15 ani, foarte puţine operaţii Maze au fost folosite pentru tratamentul FA singuratică, în ciuda eficacităţii şi siguranţei demonstrate. Această lipsă de entuziasm s-a datorat în mare măsură invazivităţii sale, riscurilor şi perspectivei descurajante a unei recuperări prelungite după o intervenţie chirurgicală pe cord deschis. Într-un efort de a face terapia ablativă mai plăcută pentru pacienţi şi pentru medicii de trimitere, chirurgii au făcut eforturi semnificative pentru a miniaturiza procedura Maze, mai ales prin utilizarea unor mici incizii de acces şi tehnologii alternative ablative, cum ar fi cele discutate mai devreme. Acesta este un obiectiv util, deoarece este destul de puţin probabil ca numărul total de ablaţii concomitente să depăşească vreodată 40.000 anual (în total numărul de pacienţi cu boală coronariană şi/sau valvulopatie care se prezintă în sala de operaţie cu FA), în timp ce există mai mult de 2 milioane de persoane care suferă de FA numai în Statele Unite.

În prezent, mai puţin de 0,1% dintre pacienţii cu FA primesc orice formă de terapie nonfarmacologică şi rămâne necunoscut cu exactitate câţi pacienţi cu FA singuratică ar putea beneficia de ablaţie. Cu toate acestea, cazul pentru tratarea acestor pacienţi la începutul cursului lor este uşor de apărat. Ratele de vindecare cu terapia farmacologică au fost dezamăgitoare şi FA este în mod clar o boală progresivă. Între 5,5% şi 8,6% dintre pacienţii care sunt nou diagnosticaţi cu FA paroxistică progresează la forme mai permanente în următorii 5 ani.48,49 Deoarece tratamentul FA este mult mai simplu în stadiul paroxistic şi pentru că este posibil ca pacienţii să fie mai sănătoşi în general, un tratament ablativ oferit devreme le-ar oferi o vindecare sigură şi pe tot parcursul vieţii.

Proceduri mai puţin invazive

Cheia pentru îmbunătăţirea adoptării oricărei proceduri noi este evitarea inciziei de sternotomie. Efectuarea ablaţiei pe inima care bate fără utilizarea bypass-ului cardiopulmonar este de dorit, deşi mai puţin importantă. Experienţa în creştere şi sofisticarea cu tehnici chirurgicale minim invazive au ajutat la apariţia a două proceduri care se potrivesc acestui criteriu. O tehnică foloseşte toracotomii mici şi un dispozitiv de clemă RF bipolar, în timp ce cealaltă utilizează metode complet endoscopice cu un dispozitiv cu microunde sau laser.

Wolf şi asociaţii au descris pentru prima dată utilizarea micilor incizii de toracotomie bilaterală şi a metodelor asistate video pentru a izola electric PV-urile cu un dispozitiv de clemă bipolar.50 Printr-o incizie de lucru de 5 cm şi două orificii auxiliare de 10 mm, aceşti chirurgi au putut să înconjoare şi să izoleze electric PV-urile pe o parte a inimii şi apoi să repete procedura pe cealaltă parte a inimii şi PV contralateral. Ei şi-au raportat rezultatele la 23 de pacienţi urmăriţi mai mult de 3 luni cu 91% lipsă de FA. Nu au fost raportate complicaţii. Principalul avantaj al acestei tehnici este utilizarea dispozitivului de clemă bipolară, care are un feedback bun de transmuralitate care ghidează crearea leziunilor. De asemenea, oferă acces pentru gestionarea apendicelui atrial stâng. Principalul dezavantaj este că procedura poate efectua numai izolarea PV. Dispozitivul de clemă nu poate conecta leziunile „buclei" PV la fiecare sau nu poate efectua alte leziuni liniare fără a deschide atriul stâng. Operaţia necesită, de asemenea, repoziţionarea pacientului şi, în esenţă, efectuarea a două operaţii separate, una pe fiecare parte a toracelui, pentru a obţine accesul complet.

Prima procedură care utilizează toracoscopie simultană bilaterală a fost dezvoltată şi raportată de Saltman şi colegii săi utilizând dispozitivul cu microunde Flex 10.51 Această procedură complet endoscopică evită inciziile deschise în piept şi, în schimb, utilizează tehnici de acces la port, variind între 5 mm şi 12 mm fiecare. A fost modificat de câţiva alţi chirurgi52 şi acum a fost folosit şi cu dispozitivul laser OptiWave fabricat de Edwards Lifesciences.

Procedura descrisă iniţial a folosit şase porturi, trei în spaţiul pleural drept şi trei în stânga. Configuraţia portului este prezentată în Figura 22-4. Cea mai critică parte a procedurii este stabilirea accesului posterior la atriul stâng şi înconjurarea PV cu dispozitivul de ablaţie. Acest lucru se face mai întâi prin spaţiul pleural drept. Partea dreaptă a atriului stâng este

accesată printr-o pericardiotomie verticală, extinzându-se de la aortă până la stratul adipos diafragmatic, așa cum se arată în Figura 22-5. Sinusurile transversale și oblice sunt apoi introduse din partea dreaptă folosind instrumente comune de disecție endoscopică pentru a îndepărta pliul pericardului care le protejează. Odată cu intrarea în sinusuri, elementul ablativ Flex 10 este introdus folosind catetere de ghidare (Fig. 22-6). Cateterele de ghidare nu sunt în general înfiletate complet în jurul inimii de la abordul din partea dreaptă, din cauza posibilității de a bloca apendicele atriului stâng. Mai degrabă, ele sunt lăsate pe loc și preluate dintr-un punct de observație din stânga. Dacă Flex 10 ar rămâne medial față de apendice, artera coronară circumflexă proximală ar fi pusă în pericol și PV nu ar fi înconjurate.

După ce cateterele de ghidare sunt poziționate, plămânul drept este umflat și plămânul stâng este dezumflat. Spațiul pleural este accesat prin porturi așa cum este indicat în Figura 22-4. Partea stângă a inimii este accesată printr-o mică pericardiotomie stângă. Cateterele de ghidare sunt recuperate și poziționarea finală a dispozitivului este asigurată sub vedere directă prin tracțiunea acestuia în jurul inimii. Odată ce elementul de ablație este în poziție, acesta este activat secvențial pentru a crea o leziune complet înconjurătoare în jurul pediculului PV și a peretelui LA posterior. Acest lucru necesită de obicei 7 până la 10 aplicații de energie la 65 W și 90 de secunde fiecare. Odată ce pediculul PV a fost izolat, Flex 10 este retras din pericardul posterior și plasat pe peretele lateral al apendicelui atrial stâng, astfel încât să se creeze o leziune care se extinde de la sinusul transvers până la vârful apendicelui. Acest lucru necesită încă 1 sau 2 aplicații de energie. Flex 10 este apoi fie retras în întregime din torace (pentru tratarea FA paroxistică), fie accesul este restabilit din partea dreaptă pentru a crea leziuni atriale drepte (pentru tratarea FA permanentă). După ce Flex 10 a fost retras, apendicele atriului stâng este îndepărtat prin capsare cu un capsator endoscopic automat (SurgASSIST, Power Medical Interventions, New Hope, PA). Obliterarea bontului apendicular este confirmată de ghidarea ecocardiografiei transesofagiene (TEE). Figura 22-7 prezintă ratele de succes pe termen mediu pentru menținerea ritmului sinusal.

Plexurile ganglionate

A existat un mare interes pentru rolul inervației autonome atriale și rolul său în geneza și perpetuarea FA.53,54 Grupul din Oklahoma a arătat că

Figura 22-4 Poziția punctelor de acces porturi toracoscopice pe peretele toracic (săgeți). În mod obișnuit, sunt utilizate șase locuri de acces: patru porturi de 5 mm sunt inserate între al treilea și al patrulea spațiu intercostal în linia axilară anterioară în spatele pliului pectoral de fiecare parte a pieptului și două porturi de 12 mm sunt inserate între al cincilea și al șaselea spațiu intercostal. Pe partea dreaptă a toracelui, acest port cel mai inferior este situat în linia axilară anterioară; pe partea stângă este situat pe linia axilară posterioară pentru a permite poziționarea optimă a capsatorului endoscopic.

Figura 22-5 Fotografie intraoperatorie realizată în timpul expunerii toracoscopice a părţii drepte a inimii. După pericardiotomie, structurile din partea dreaptă sunt expuse, aşa cum este indicat de etichete. Pentru orientare, capul pacientului este situat în stânga fotografiei. (Ao, aortă; RA, peretele liber atrial drept; RSPV, vena pulmonară superioară dreaptă; SVC, vena cava superioară.)

ablația dirijată a plexurilor ganglionate situate pe suprafața epicardică a atriului poate crește succesul la atingerea ritmului sinusal de la 70% la 91%.55 Rolul exact al plexurilor, însă, nu este încă clar şi rămâne subiectul cercetării active; de fapt, conceptul de control al FA prin Figura 22-6 Ilustrarea cateterelor de cauciuc fiind plasate în spatele inimii, prin sinusul transvers (superior) și sinusul oblic (inferior) din direcţia dreapta la stânga. Cateterele sunt folosite pentru a ghida şi poziţiona complet dispozitivul de ablație cu microunde în jurul pediculului venei pulmonare.

Capacitatea abordărilor epicardice minim invazive de a vizualiza, testa şi abla plexurile le oferă în mod eficient un avantaj semnificativ față de metodele endocardice, bazate pe cateter. Ablația peste plexuri poate fi realizată cu uşurinţă (aproape automat) cu o sondă de încercuire flexibilă;

% în ritm sinusal sau ritm

Timp postoperator

Figura 22-7 Procentul de pacienți care obţin eliberarea de fibrilație atrială la ECG de rutină după ablația endoscopică cu microunde, măsurată din momentul operației. DC, externare din spital.

în schimb, distrugerea plexului cu o clemă bipolară nu este posibilă şi necesită măsuri adjuvante precum coagularea forcepsului bipolar.

Proceduri hibride şi viitor

Deşi rezultatele timpurii ale acestor proceduri minim invazive par promiţătoare, există în mod clar unele probleme care pot împiedica permanent succesul complet. Principalul dintre acestea este incapacitatea generală a oricărei metode epicardice de a crea o leziune de la PV către şi inclusiv inelul valvei mitrale. S-a considerat mult timp că această leziune este critică în prevenirea apariţiei flutterului atipic atrial stâng, dar s-a demonstrat într-o serie de cazuri de ablație concomitentă pentru a spori succesul pe termen lung.56

Având în vedere cantitatea de țesut adipos situat epicardic la nivelul inelului mitral, precum și faptul că structurile vasculare precum sinusul coronar și ramurile terminale ale arterei coronare circumflexe stângi traversează aceeaşi regiune, este îndoielnic că ablația din

epicard va fi vreodată sigură sau chiar posibilă. Ablaţia de pe suprafaţa endocardică, însă, a fost efectuată adesea în laboratorul de electrofiziologie şi în sala de operaţie fără experienţe adverse. Prin urmare, este logic să presupunem că cea mai bună abordare a leziunii inelare mitrale ar fi cea endocardică, având în vedere tehnologia actuală. Poate că în viitorul apropiat izolarea PV şi managementul apendicelui LA ar putea fi efectuate din epicard şi leziunea inelară mitrală ar putea fi creată din endocard.

Înainte ca o astfel de abordare simultană, combinată să poată fi adoptată pe scară largă, trebuie să echilibreze riscul de eşec al prevenirii FA fără leziunea inelară mitrală cu riscul abordării pe cateter pe partea stângă (puncţie transseptală, imagistică intracardiacă, perforaţie a camerei cardiace, tromboembolism, fistulă atrioesofagiană şi aşa mai departe). De exemplu, dacă 80% până la 90% dintre pacienţi ar fi vindecaţi fără leziunea mitrală, este justificată efectuarea multor ablaţii inutile cu cateter? Sau ar trebui să li se adauge o leziune mitrală numai acei pacienţi care prezintă eşec după 3 până la 6 luni de urmărire?

Referinţe

Hoffman BF, Cranefield PF: Electrofiziologia inimii. New York, McGraw-Hill, 1960.

Durrer D, Roos JP: Excitaţia epicardică a ventriculilor la un pacient cu sindrom Wolff-Parkinson-White (tip B). Tiraj ian 1967;35(1):15-21.

Burchell HB, Frye RL, Anderson MW şi colab: Excitaţia atrioventriculară şi ventriculo-atrială în sindromul Wolff-Parkinson-White (tip B): ablaţia temporară la intervenţie chirurgicală. Circulaţie. noiembrie 1967;36(5):663-72.

Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC şi colab.: Întreruperea chirurgicală cu succes a pachetului de Kent la un pacient cu sindrom Wolff-Parkinson-White. Circulation 1968;38(6):1018-29.

Cox JL: Chirurgie cardiacă pentru aritmii. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15(2):250-62.

Fogel RI, Prystowsky EN: Reintrare nodal atrioventricular. În Podrid PJ, Kowey PR (eds): Cardiac aritmie: Mecanisme, diagnostic şi management. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp. 828-46.

Ross DL, Johnson DC, Denniss AR şi colab.: Chirurgie curativă pentru tahicardia reintratoare joncţională atrioventriculară („nodal AV"). J Am Coll Cardiol 1985;6(6):1383-92.

Haissaguerre M, Warin JF, Lemetayer P şi colab.: Ablaţia toracică închisă a conducerii retrograde la pacienţii cu tahicardie reintrentă nodal atrioventricular. N Engl J Med 1989;320(7): 426-33.

Epstein LM, Scheinman MM, Langberg JJ şi colab.: Modificarea cateterului percutanat al nodului atrioventricular: un tratament potenţial pentru tahicardia reentrantă nodal atrioventricular. Circulation 1989;80(4):757-68.

Scheinman M: Ablaţia transvenoasă a joncţiunii AV. Am Heart J 1983;106(3):607-8.

Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA: Tahicardie ventriculară susţinută recurentă. 1. Mecanisme. Circulation 1978;57:431-9.

Josephson ME, Horowitz LN, Spielman SR şi colab.: Comparaţie a cartografierii cateterului endocardic cu cartografierea intraoperatorie a tahicardiei ventriculare. N Engl J Med 1980;302:589-93.

Horowitz LN, Josephson ME, Kastor JA, Harken AH: Rezecţia ventriculară ghidată de cartografierea epicardică şi endocardică pentru tratamentul tahicardiei ventriculare recurente. N Engl J Med 1980;302:589-93.

Josephson ME, Harken AH, Horowitz LN. Excizia endocardică: O nouă tehnică chirurgicală pentru tratamentul tahicardiei ventriculare. Tiraj 1979;60:1430-9.

Blakeman BP, Wilber D, Olshansky B şi colab.: Ablaţia chirurgicală a tahicardiei ventriculare în inima normotermă. J Card Surg 1990;5(2):115-21.

Harada A, D'Agostino HJ, Jr., Boineau JP, et al: Right atrial isolation: A new surgical treatment for supraventricular tachycardia. II. Efecte hemodinamice. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95(4):651-7.

Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, et al: Left atrial isolation: New technique for the treatment of supraventricular arhythmias. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80(3):373-80.

van Hemel NM, Defauw JJ, Kingma JH, şi colab: Rezultatele pe termen lung ale operaţiei de coridor pentru fibrilaţia atrială. Br Heart J 1994; 71(2):170-6.

Defauw JJ, Guiraudon GM, van Hemel NM, et al: Terapia chirurgicală a fibrilaţiei atriale paroxistice cu operaţia „coridorul”. Ann Thorac Surg 1992;53(4):564-70; discuţie 571.

Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB şi colab.: Tratamentul chirurgical al fibrilaţiei atriale. II. Harta electrofiziologică intraoperatorie şi descrierea bazei electrofiziologice a flutterului atrial şi a fibrilaţiei atriale. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101(3):406-26.

Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., şi colab.: Tratamentul chirurgical al fibrilaţiei atriale. III. Dezvoltarea unei proceduri chirurgicale definitive. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101(4): 569-83.

Ferguson TB, Jr., Schuessler RB, Hand DE şi colab.: Lecţii învăţate din cartografierea computerizată a atriului: Chirurgie pentru fibrilaţie atrială şi flutter atrial. J Electrocardiol 1993;26 Suppl: 210-9.

Gaynor SL, Schuessler RB, Bailey MS, şi colab.: Tratamentul chirurgical al fibrilaţiei atriale: predictori ai recurenţei târzii. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129(1):104-11.

Kobayashi J, Kosakai Y, Nakano K şi colab: Îmbunătăţirea ratei de succes a procedurii labirintului în boala valvei mitrale prin noi criterii pentru selecţia pacienţilor. Eur J Cardiothorac Surg 1998;13(3): 247-52.

Schaff HV, Dearani JA, Daly RC şi colab.: Procedura Cox-Maze pentru fibrilaţia atrială: experienţa Clinicii Mayo. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2000;12(1):30-7.

McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L şi colab.: Procedura Cox-Maze: experienţa Cleveland Clinic. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2000;12(1):25-9.

Arcidi JM, Jr., Doty DB, Millar RC: Procedura Maze: Experienţa spitalului LDS. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2000; 12(1):38-43.

Ad N, Cox JL: Prevenirea accidentului vascular cerebral ca indicaţie pentru procedura Maze în tratamentul fibrilaţiei atriale. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2000;12(1):56-62.

Cox JL, Ad N, Palazzo T: Impactul procedurii labirint asupra ratei accidentelor vasculare cerebrale la pacienţii cu fibrilaţie atrială. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118(5):833-40.

Albirini A, Scalia GM, Murray RD şi colab.: Funcţia de transport atrială stângă şi dreaptă după procedura Maze pentru fibrilaţia atrială: un studiu de urmărire ecocardiografic Doppler. J Am Soc Echocardiogr 1997;10(9):937-45.

Ishii Y, Nitta T, Fujii M, şi colab: Schimbarea în serie a funcţiei de transport atrial după abordarea inciziei radiale. Ann Thorac Surg 2001;71(2):572-6.

Lonnerholm S, Blomstrom P, Nilsson L şi colab.: Dimensiunea atrială şi funcţia de transport după procedura Maze III pentru fibrilaţia atrială paroxistică. Ann Thorac Surg 2002;73(1):107-111.

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R şi colab.: Fibrilaţia atrială naşte fibrilaţia atrială: Un studiu la capre cu instrumente cronice trează. Circulation 1995;92(7):1954-68.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC şi colab: Iniţierea spontană a fibrilaţiei atriale prin bătăi ectopice originare din venele pulmonare. N Engl J Med 1998;339(10):659-66.

Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al: Analiza spectrală identifică locurile de activitate de înaltă frecvenţă care menţin fibrilaţia atrială la om. Circulation 2005;112(6):789-97.

Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, et al: Biatrial multisite mapping of atrial premature complexs triggering debut of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2002;89(12):1381-7.

Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, et al: Periodicitate spatiotemporal în timpul fibrilaţiei atriale în inima de oaie izolată. Circulation 1998;98(12):1236-48.

Jalife J, Berenfeld O, Mansour M: Rotorii mamei şi conducerea fibrilativă: un mecanism de fibrilaţie atrială. Cardiovascular Research 2002;54(2):204.

Oral H: Mecanisme ale fibrilaţiei atriale: Lecţii din studiile la pacienţi. Prog Cardiovasc Dis 2005;48(1):29.

Khargi K, Hutten BA, Lemke B, et al: Tratamentul chirurgical al fibrilaţiei atriale: O revizuire sistematică. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27(2):258-65.

40a. Doll N, Borger MA, Fabricius A, et al: Perforarea esofagiană în timpul ablaţiei cu radiofrecvenţă atrială stângă: Riscul este prea mare? J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:836-42.

Elahi M, Hadjinikolaou L, Galinanes M: Incidenţa şi consecinţele clinice ale fibrilaţiei atriale în decurs de 1 an de la prima intervenţie chirurgicală de bypass coronarian izolat. Tiraj 2003;108 Suppl 1:II207-12.

Raine D, Dark J, Bourke JP: Efectul reparaţiei/chirurgiei de înlocuire a valvei mitrale asupra comportamentului aritmiei atriale. J Heart Valve Dis 2004;13(4):615-621.

Bando K, Kobayashi J, Hirata M, et al: AVC precoce şi tardiv după înlocuirea valvei mitrale cu o proteză mecanică: Analiza factorilor de risc a unei experienţe de 24 de ani. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126(2):358-64.

Ruel M, Masters RG, Rubens FD şi colab.: Incidenţa tardivă şi determinanţi ai accidentului vascular cerebral după înlocuirea valvei aortice şi mitrale. Ann Thorac Surg 2004;78(1):77-83; discuţia 83-74.

Ruel M, Rubens FD, Masters RG şi colab.: Incidenţa tardivă şi predictorii insuficienţei cardiace persistente sau recurente la pacienţii cu valve protetice mitrale. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128(2):278-83.

Bando K, Kobayashi J, Sasako Y şi colab.: Efectul procedurii labirintului la pacienţii cu fibrilaţie atrială supuşi înlocuirii valvei. J Heart Valve Dis 2002;11(5):719-24; discuţie 725.

Kabukcu M, Yanik E, Demircioglu F şi colab.: Efectele recăpătării tardive a ritmului sinusal asupra presiunii arterei pulmonare şi a stării funcţionale la pacienţii cu intervenţie chirurgicală de înlocuire a valvei mitrale şi fibrilaţie atrială. J Heart Valve Dis 2004;13(6):937-41.

Sou T, Yukiko N, Tetsuji S, et al: Contracţia atrială după izolarea chirurgicală a peretelui posterior atrial stâng concomitent cu înlocuirea valvei mitrale. Circ J 2004;68(3):204-7.

Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, et al: Predictorii şi prognosticul fibrilaţiei atriale paroxistice în practica generală în Marea Britanie. BMC Cardiovasc Disord 2005;5:20.

Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R şi colab.: Izolarea venei pulmonare bilaterale asistată de video şi excluderea apendicelui atrial stâng pentru fibrilaţia atrială. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130(3):797-802.

Saltman AE, Rosenthal LS, Francalancia NA şi colab.: O abordare complet endoscopică a ablaţiei cu microunde pentru fibrilaţia atrială. Heart Surg Forum 2003;6(3):E38-41.

Bisleri G, Manzato A, Argenziano M, et al: Thoracoscopic epicardial pulmonary vein ablation for lone paroxism atrial fibrillation. Europace 2005;7(2):145-8.

Butler CK, Smith FM, Cardinal R şi colab: Răspunsuri cardiace la stimularea electrică a locilor discreti în plexul ganglionat atrial şi ventricular canin. Am J Physiol 1990;259(5 Pt 2): H1365-73.

Chevalier P, Tabib A, Meyronnet D şi colab.: Studiu cantitativ al nervilor atriului stâng uman. Ritmul inimii 2005;2(5):518-22.

Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM şi colab.: Stimularea electrică pentru a identifica elementele neuronale de pe inimă: rolul lor în fibrilaţia atrială. J Interv Card Electrophysiol 2005;13 Suppl 1:37-42.

Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH şi colab.: Chirurgie pentru fibrilaţia atrială permanentă: Impactul factorilor pacientului şi setului de leziuni. Ann Thorac Surg 2006;82:502-13; discuţia 513-4.

Managementul farmacologic acut şi cronic al tahicardiilor supraventriculare

J. Michael Mangrum, John D. Ferguson şi John P. DiMarco

CUPRINS CAPITOLUL

Farmacologia mecanismelor supraventriculare paroxistice supraventriculare

Tahicardie 481 Tahicardie 482

Evaluarea terapiei 481 Tahicardie ectopică joncţională 487

Tahicardie supraventriculară paroxistică 482

Terapia medicamentosă rămâne o componentă importantă atât în managementul pe termen scurt, cât şi pe termen lung al pacienţilor cu tahicardie supraventriculară. Utilizarea adecvată a medicamentelor la aceşti pacienţi necesită o înţelegere a mecanismelor şi căilor electrofiziologice responsabile pentru fiecare aritmie particulară, farmacologia ţesutului sau ţesuturilor implicate şi proprietăţile medicamentelor în sine. Medicamentele pot fi utilizate atât ca terapie imediată pentru a termina episoadele de tahicardie, cât şi în terapia

profilactică cronică pentru a menține ritmul sinusal pe termen lung. Cele mai frecvente tahicardii supraventriculare implică reintrarea pe un singur circuit, iar o durată foarte scurtă a efectului medicamentului poate fi tot ceea ce este necesar pentru a întrerupe episodul de tahicardie. Profilaxia aritmiilor recurente necesită o strategie diferită de cea de terminare. În aritmiile reintrante, blocarea completă și permanentă a conducerii în circuitele implicate este realizabilă doar rar, iar dacă țesutul este necesar în timpul conducerii normale, blocarea fixă poate să nu fie de dorit. Strategiile eficiente pot include facilitarea terminării precoce prin blocarea legată de frecvență în nodul atrioventricular (AV), modificări induse de medicamente în timpii de conducere sau producerea blocului numai în căile de conducere anormale, nevitale. Suprimarea pe termen lung a aritmiilor automate necesită adesea abordări pentru eliminarea sau modificarea stimulilor precipitanți sau pentru suprimarea sau eliminarea selectivă a țesuturilor responsabile. Acest capitol se ocupă în primul rând de terapia pentru tahicardia paroxistică supraventriculară (PSVT) și flutterul atrial.

FARMACOLOGIA TAHICARDILOR SUPRAVENTRICULARE

Terapia medicamentosă a aritmiilor supraventriculare se bazează, de obicei, pe conceptul de „parametru vulnerabil" care poate fi ținta principală a acțiunii medicamentului.1 Nodul sinusal și nodul AV au potențiale de acțiune mediate de calciu și sunt mai sensibile la efectele directe ale blocantelor canalelor de calciu și ale adenozinei și efectelor indirecte (mediate autonom) ale blocurilor cardiace, glicozide, șadrenergice sau adenozinergice. Mușchiul atrial va avea conducerea deprimată de blocanții canalelor de sodiu și perioadele refractare prelungite de blocantele canalelor de potasiu. Automaticitatea sporită sau anormală în mușchiul atrial se poate datora multor mecanisme; prin urmare, adenozina, antagoniștii Ș-adrenergici, blocantele canalelor de calciu și blocantele canalelor de sodiu pot fi toate eficiente în cazuri selectate. Majoritatea căilor accesorii au proprietăți electrofiziologice asemănătoare cu cele ale mușchiului atrial sau ventricular. Perioadele de conducere și refractare ale căilor accesorii sunt cele mai susceptibile la blocanții canalelor de sodiu și potasiu, dar au fost descrise unele căi sensibile la adenozină. Deși există limitări în ceea ce privește clasificarea Vaughan Williams a medicamentelor antiaritmice2, aceasta poate fi totuși utilă ca ghid general pentru selectarea terapiei medicamentoase (Tabelul 23-1 și Anexa 1, Medicamente cardiovasculare: Tabele cuprinzătoare ale medicamentelor).

EVALUAREA TERAPIEI

Au fost utilizate mai multe tipuri de studii pentru a stabili eficacitatea terapiei medicamentoase la pacienții cu aritmii supraventriculare. Cele mai fiabile studii sunt studiile randomizate care compară medicamentul de studiu fie cu un control placebo, fie cu un al doilea agent activ. Gama de doze studiate în timpul evaluării medicamentului ar trebui să includă atât doze minime cât și maxime eficiente. Când se compară doi agenți, este important ca fiecare medicament să fie testat la dozele care se așteaptă să producă un răspuns maxim sau aproape maxim.

Pentru terminarea acută a unui episod de tahicardie, eficacitatea unui medicament este relativ uşor de evaluat. Pacienţii care prezintă o aritmie adecvată sunt incluşi în studiu. Pot fi incluse atât episoadele de aritmie spontane, cât şi cele induse de stimulare. După o perioadă de observaţie pentru stabilirea stabilităţii tahicardiei, pacientului i se administrează una sau mai multe doze din medicamentul studiat sau controlul activ sau inactiv. Răspunsul total este determinat de proporţia de episoade convertite într-o anumită perioadă de timp. Menţinerea ritmului normal după conversie pentru o anumită perioadă de timp poate servi ca obiectiv secundar.

Prevenirea inducerii aritmiei într-un studiu electrofiziologic în timpul terapiei medicamentoase este rareori utilizată ca obiectiv final la pacienţii cu aritmii supraventriculare din mai multe motive. În primul rând, ablaţia cu radiofrecvenţă a devenit pri-

Mary terapia pentru multe aritmii supraventriculare datorită ratei sale mari de succes şi complicaţiilor scăzute. Administrarea unui medicament care blochează conducerea în ţesutul ţintă în timpul studiului poate interfera cu scopul principal al procedurii. În al doilea rând, rolul influenţelor sistemului nervos autonom asupra iniţierii şi întreţinerii aritmiei poate fi profund şi, în multe cazuri, modificările tonusului autonom pot depăşi efectele medicamentului.3 În plus, protocoalele pentru iniţierea tahicardiilor supraventriculare şi corelaţiile dintre modificările răspunsului la stimulare şi eficacitatea clinică nu sunt bine stabilite.

Cele mai multe dintre formele comune de PSVT sunt acum tratate cu ablaţie cu cateter atunci când această modalitate este disponibilă. Prin urmare, există doar date contemporane limitate despre terapia medicamentoasă cronică pentru soiurile comune de PSVT. Când au fost efectuate studii controlate cu placebo, acestea au folosit de obicei obiective precum numărul total de episoade şi timpul până la prima recurenţă.4,5

TAHICARDIA PAROXISMALA SUPRAVENTRICULARA

Tahicardia paroxistică supraventriculară (PSVT) este o aritmie frecventă cu o prevalenţă de aproximativ 2,5 la 1000 de adulţi.6-8 PSVT în absenţa bolilor cardiace structurale se poate manifesta la orice vârstă, dar cel mai frecvent apare mai întâi între 12 şi 30 de ani. La majoritatea pacienţilor, PSVT datorată tahicardiei cu reintrare nodal atrioventricular (AVNRT) sau tahicardie cu reintrare atrioventriculară (AVRT) nu este asociată cauzal cu boala cardiacă structurală, deşi există excepţii (de exemplu, anomalia Ebstein, preexcitaţia familială cu cardiomiopatie). Tahicardiile atriale pot apărea fie în inimile structural normale, fie în inimile anormale. La pacienţii normali, examenul fizic în timpul PSVT este semnificativ în principal pentru ritmul cardiac rapid. Pulsaţiile venoase jugulare proeminente datorate contracţiei atriale împotriva valvelor AV închise pot fi un indiciu că AVNRT este mecanismul. Istoricul pacientului, examenul fizic şi ECG constituie o evaluare iniţială adecvată. Studiile de diagnostic ulterioare sunt indicate numai dacă sunt prezente semne sau simptome care sugerează o boală cardiacă structurală.

MECANISME ALE TAHICARDIEI SUPRAVENTRICULARE PAROXISMALE

Figura 23-1 ilustrează schematic formele comune ale PSVT.7 Nodul AV se află în triunghiul lui Koch în podeaua atriului drept. Căile separate, caracterizate prin vitezele lor de conducere rapide sau lente, oferă intrare în nodul AV. Dacă aceste căi au perioade refractare diferite, poate apărea reintrarea folosind o cale pentru conducerea anterogradă şi una pentru conducerea retrogradă. Poziţia undei P în timpul AVNRT depinde de tipurile de căi utilizate. În cea mai comună formă, calea lentă—anterogradă, calea rapidă—retrogradă, unda P fie nu este văzută, fie este vizibilă

Terapia cronică

Ablaţia cu cateter

Verapamil/Diltiazem p-blocante Clasa Ic AAD Clasa III AAD

Figura 23-1 Ilustrarea schematică a formelor comune de PSVT. AV, atrioventricular, AAD, medicament antiaritmic. (Adaptat după Ferguson JD, DiMarco JP: Contemporary management of supraventricular tachycardia. Circulation 2003;107:1096-9.)

în porţiunea terminală QRS. Dacă două căi lente sau dacă sunt utilizate căi anterograde rapide şi retrograde lente, intervalul RP' va fi fie scurt, fie, respectiv, lung. Deşi mai puţin frecvent, blocarea AV este posibilă în timpul tahicardiei dacă blocul are loc distal de punctul de întoarcere în care se unesc căile.

În AVRT, o cale accesorie extranodală conectează atriul şi ventriculul. Căile accesorii pot prezenta atât conducere anterogradă, cât şi retrogradă, fie numai conducţie antegradă (mai puţin frecventă) sau retrogradă. În această din urmă situaţie, calea este numită cale „ascunsă". Când calea manifestă conducere anterogradă, o undă delta va fi prezentă pe ECG de suprafaţă şi se pune un diagnostic de sindrom Wolff-Parkinson-White dacă pacientul are PSVT. Căile accesorii manifestă de obicei o conducere AV rapidă, fără modificarea vitezei de conducere pe o gamă de lungimi de ciclu, dar o minoritate de căi pot manifesta o conducere mai lentă cu o viteză scăzută la viteze mai rapide. Cea mai comună formă de reintrare AV, AVRT ortodomică, utilizează calea accesorie ca membru retrograd şi nodul AV-His ca membru anterograd, rezultând un QRS îngust. Blocul de ramură funcţional sau fix, o inversare a circuitului (AVRT antidromic) sau prezenţa a două căi accesorii pot duce la un complex QRS larg în timpul PSVT din cauza reintrarii AV. Căile accesorii pot conduce, de asemenea, ca trecători pasivi în timpul AVNRT sau a tahicardiilor atriale, dar aceste modele sunt mai puţin frecvente. În AVRT, ventriculul este o parte obligatorie a circuitului şi, prin urmare, blocarea AV nu poate apărea.

Tahicardia atrială este cea mai puţin frecventă formă de PSVT la indivizii normali, dar poate predomina la pacienţii care au cicatrici atriale semnificative, în special la cei care au suferit o intervenţie chirurgicală atrială mai devreme. Tahicardiile atriale se pot datora fie automatismului sporit sau declanşat, fie reintrarii. Deoarece nodul AV şi ventriculul nu sunt participanţi necesari la aritmie, blocul AV apare de obicei dacă există o lungime scurtă a

ciclului atrial. Intervalele PR sau RP aparent depind de răspunsul sistemului de conducere AV la frecvenţa atrială. Morfologia undei P depinde de locul de origine din atriu. Dacă locul de origine este în sau implică regiunea nodului sinusal, sunt adesea aplicaţi termenii de reintrare a nodului sinusal sau tahicardie sinusală inadecvată.

Managementul episoadelor acute de paroxism supraventricular VI I*

tahicardie

PSVT este rareori atât de prost tolerat încât necesită încetarea imediată cu cardioversie electrică. Majoritatea episoadelor pot fi gestionate cu manevre fiziologice sau medicamente. Cele mai frecvente tipuri de PSVT necesită conducere intactă 1:1 nodale AV pentru continuare şi sunt clasificate ca tahicardii dependente de nodul AV. Deoarece perioada refractară a nodului AV poate fi modificată de manevre vagale şi de mulţi agenţi farmacologici şi deoarece prelungirea refractarii nodului AV poate duce la blocare tranzitorie, conducerea nodal AV este „veriga slabă" vizată de majoritatea terapiilor acute.

Mulţi pacienţi învaţă să pună capăt episoadelor acute de PSVT utilizând manevre vagale devreme în timpul episodului. Valsalva este cea mai eficientă tehnică pentru adulţi, dar masajul carotidian poate fi eficient.6 Imersia facială este cea mai fiabilă metodă pentru sugari. Manevrele vagale sunt mai puţin eficiente odată ce s-a stabilit un răspuns simpatic la PSVT; prin urmare, pacienţii ar trebui să le încerce imediat după debut.

Tabletele de medicamente antiaritmice orale nu sunt absorbite în mod fiabil în timpul PSVT rapid,9 dar unii pacienţi pot răspunde la autoadministrarea medicamentelor zdrobite. Într-un studiu mic, s-a demonstrat că o combinaţie de diltiazem (120 mg) plus propranolol (80 mg) este superioară placebo şi flecainidă (aproximativ 3 mg/kg). Hipotensiunea arterială şi bradicardia după terminare sunt complicaţii rare ale acestei abordări la indivizii altfel sănătoşi, iar necesitatea terapiei parenterale poate fi eliminată.

Adenozina şi antagoniştii de calciu non-dihidropiridinici, verapamilul şi diltiazem, sunt medicamentele intravenoase de elecţie pentru terminarea PSVT.6,7 Adenozina este o nucleozidă purinică endogenă care încetineşte conducerea nodal AV şi are ca rezultat blocarea nodal AV tranzitorie atunci când este administrată în timpul unui episod de conducere accesorie rapidă a PSVT (Fig.123-2). căile nu este afectată de adenozină, dar căile cu perioade lungi de refractare sau conducţie lentă pot prezenta blocare. Adenozina exogenă este eliminată extrem de rapid din circulaţie prin absorbţia celulară şi metabolismul cu un timp de înjumătăţire estimat la <5 secunde. Efectul adenozinei este observat de obicei la 15 până la 30 de secunde după perfuzia periferică rapidă ca efect de primă trecere. Administrarea prin linie centrală necesită reducerea dozei. Doza eficientă la adulţi este de 2,5 până la 25 mg. Dacă nu se impune o limită superioară de dozare, la toţi pacienţii poate fi produsă cel puţin încetarea tranzitorie a PSVT dependentă de nodul AV. Doza recomandată pentru adulţi este de 6 mg, urmată, dacă este necesar, de o doză de 12 mg. La copii şi adolescenţi,

Figura 23-2 Terminarea tahicardiei reintrante AV cu adenozină. Traseele (de sus în jos) reprezintă derivaţiile ECG 1, aVF şi V1, înregistrări intracardiace din atriul drept înalt (HRA), fascicul distal al His (HIS-D), sinusul coronar distal, mijlociu şi proximal (DCS, MCS2 şi PCS) şi apexul ventricular drept (RVA), presiunea arterială şi linii temporale femurale. Adenozina, 6 mg, a fost perfuzată cu câteva secunde înainte de această înregistrare. Reţineţi că tahicardia se rupe ca blocuri de conducere AV fără scăderea tensiunii arteriale. Primele bătăi după terminare arată preexcitare pe o cale accesorie din partea stângă.

intervalul de doză este de 50 până la 250 mcg/kg utilizând o titrare crescătoare a dozei. Din cauza duratei ultrascurte de acţiune, efectele cumulate ale dozelor succesive nu sunt observate.

Reacţiile secundare minore care includ dispneea tranzitorie sau durerea toracică sunt frecvente cu adenozina. Poate să apară stop sinusal sau bradicardie, dar se rezolvă rapid dacă se utilizează o titrare crescătoare a dozei. Bătăi premature atriale şi ventriculare sunt frecvent observate cu terminarea PSVT. Au fost raportaţi câţiva pacienţi cu tahicardie ventriculară polimorfă indusă de adenozină şi fibrilaţie ventriculară.11,12 Majoritatea acestor pacienţi au avut intervale QT iniţiale lungi în timpul tahicardiei şi au avut pauze lungi în timpul blocului AV indus de adenozină care a dus la TV polimorfă dependentă de bradicardie. Adenozina scurtează perioada refractară atrială, iar ectopia atrială poate induce fibrilaţie atrială. (Fig. 23-3) Aceasta poate fi o situaţie periculoasă dacă pacientul are o cale accesorie capabilă de conducere anterogradă rapidă. Deoarece adenozina este eliminată atât de rapid, poate apărea reiniţializarea PSVT după terminarea iniţială. Administrarea repetată a aceleiaşi doze de adenozină sau înlocuirea unui blocant al canalelor de calciu (vezi mai târziu) este probabil să fie eficientă.

Adenozina îşi mediază efectele printr-un receptor specific de suprafaţă celulară, receptorul A1. Teofilina şi alte metilxantine blochează receptorul A1. Nivelurile de cofeină observate după ingestia de băuturi nu interferează de obicei cu efectul adenozinei. Dipiridamolul blocheaza eliminarea adenozinei, potentand si prelungind astfel efectele acesteia. Beneficiarii de transplant cardiac sunt, de asemenea, neobişnuit de sensibili la adenozină. Dacă adenozina este aleasă în ultimele situaţii, ar trebui selectate doze iniţiale mult mai mici (adică, 1 mg).

Potenţialul de acţiune al nodului AV este dependent de canalele de calciu, iar blocanţii canalelor de calciu non-dihidropiridinici, verapamilul şi diltiazem, sunt foarte eficienţi pentru terminarea PSVT dependentă de nodul AV.7,11,12 Doza iniţială recomandată de verapamil este de 5 mg intravenos timp de 2 minute, urmată în 5-10 minute de doza de 5-10-75 mg. Doza iniţială recomandată de diltiazem este de 20 mg urmată, dacă este necesar, de o a doua doză de 25 până la 35 mg. Încetarea PSVT trebuie să aibă loc în decurs de 5

minute de la sfârşitul perfuziei şi mai mult de 90% dintre pacienţii cu PSVT dependent de nodul AV răspund la dozele enumerate.

Ca şi în cazul adenozinei, după terminarea PSVT cu blocante ale canalelor de calciu pot fi observate aritmii tranzitorii care includ ectopie atrială şi ventriculară, fibrilaţie atrială şi bradicardie. Hipotensiunea arterială persistentă poate apărea în cazul blocantelor canalelor de calciu, în special dacă PSVT nu se termină. Blocantele canalelor de calciu nu sunt recomandate la sugari şi nou-născuţi cu PSVT din cauza raportărilor de colaps cardiovascular.13 Bradicardia extremă după terminarea PSVT poate fi observată dacă blocantele canalelor de calciu sunt administrate unui pacient care tocmai a fost încărcat cu un blocant Ş-adrenergic intravenos. S-a demonstrat că adenozina şi verapamilul au o eficacitate echivalentă în mai multe studii clinice randomizate.14-16 Majoritatea pacienţilor cu PSVT pot fi trataţi acut cu oricare dintre medicamente (Tabelul 23-2). Pentru a minimiza potenţialul de reacţii adverse, adenozina trebuie selectată pentru pacienţii cu hipotensiune arterială severă sau insuficienţă cardiacă, pentru sugari şi nou-născuţi şi pentru cei cu risc de bradicardie severă. Verapamilul şi diltiazemul trebuie alese pentru pacienţii cu acces venos slab, pentru pacienţii cu bronhospasm şi pentru cei care iau medicamente care interferează cu acţiunea sau metabolismul adenozinei. Pacienţii cu mai mult de un singur episod recurent se pot descurca mai bine cu un blocant al canalelor de calciu în comparaţie cu injecţiile multiple în bolus de adenozină.

PSVT dependentă de nodul AV se poate manifesta cu un complex QRS larg la pacienţii cu aberaţii fixe sau funcţionale sau atunci când o cale accesorie este utilizată pentru conducerea antegradă. Cu toate acestea, cele mai mari tahicardii complexe se datorează unor mecanisme care se pot agrava după administrarea IV de adenozină şi blocante ale canalelor de calciu. Dacă nu există dovezi solide

Tabelul 23-2 Terapia acută pentru PSVT

*Este necesară reducerea dozei de adenozină.

IV, intravenos; PSVT, tahicardie supraventriculară paroxistică.

că o tahicardie QRS largă este dependentă de nodul AV, dozele de testare de adenozină, verapamil sau diltiazem nu trebuie utilizate.

Există doar date limitate despre terapia farmacologică acută a tahicardiilor atriale.17 Tahicardiile atriale automate sau declanşate şi cele datorate reintrarii nodului sinusal sunt susceptibile să se termine cu adenozină, verapamil, diltiazem sau blocante Ş-adrenergice. Tahicardiile cauzate de reintrarea atrială legată de cicatrice sunt mai susceptibile de a manifesta bloc AV cu o lungime a ciclului atrial neschimbat după administrarea acestor agenţi.

Un agonist selectiv al receptorului de adenozină A1, tecadenoson (CVT-510), este în prezent în curs de studii clinice.18,19 Acest agent poate pune capăt episoadelor acute de PSVT dependentă de ganglioni AV şi poate fi asociat cu mai puţine reacţii adverse deoarece evită vasodilataţia şi bronhoconstricţia care pot fi observate cu adenozina însăşi.

Terapia cronică a PSVT

Pacienţii cu episoade de PSVT bine tolerate, care întotdeauna fie încetează spontan, fie pot fi rupte rapid şi sigur de către pacient, nu necesită terapie profilactică cronică. Pacienţii selectaţi pot fi trataţi numai pentru episoade acute, aşa cum sa menţionat mai devreme. Pentru alţi pacienţi cu PSVT, poate fi adecvată fie ablaţia cu cateter, fie terapia medicamentoasă cronică. Ghidurile actuale consideră că ablaţia cu cateter este tratamentul de elecţie pentru pacienţii cu simptome mai mult decât minime.6 Pacienţii anterior asimptomatici cu preexcitaţie pot beneficia şi de ablaţie dacă au PSVT inductibil la studiul electrofiziologic.20 Un algoritm de tratament pe care îl urmăm este prezentat în Figura 23-4.

Terapia farmacologică

Pentru PSVT dependent de nodul AV, blocantele canalelor de calciu şi blocantele Ş-adrenergice vor ameliora, dar rareori vor elimina total, simptomele la 60% până la 80% dintre pacienţi8,9. Aceşti agenţi pot fi utilizaţi în siguranţă dacă pacienţii cu boală cardiacă ischemică şi/sau insuficienţă cardiacă congestivă sunt excluşi de la terapie.23 Sotalolul (80 până la 320 mg pe zi în doze divizate), dofetilida (125 până la 500 mcg de două ori pe zi) şi amiodarona (100 până la 200 mg pe zi) ar trebui să fie considerate ca agenţi de stimulare simpatizanţi. efectele multor agenţi antiaritmici, terapia concomitentă cu un blocant Ş-adrenergic poate îmbunătăţi eficacitatea clinică.

Strategiile de tratament farmacologic pentru tahicardiile atriale nu au fost bine evaluate în studiile clinice controlate. În funcţie de mecanismul responsabil pentru aritmie, blocantele Ş-adrenergice, blocantele canalelor de calciu şi medicamentele antiaritmice de clasa I sau clasa III pot reduce sau elimina simptomele. Tahicardiile atriale legate de cicatrice, în special cele asociate cu intervenţii chirurgicale anterioare pentru boala cardiacă congenitală, pot fi deosebit de dificil de controlat. La pacienţii selectaţi, poate fi necesar să se utilizeze agenţi de blocare a ganglionilor AV pentru a controla frecvenţa ventriculară în timpul tahicardiei în curs.

Flutter atrial

Investigaţiile clinice din ultimii 15 ani la pacienţii cu flutter atrial ne-au extins considerabil înţelegerea acestei aritmii relativ frecvente.6 În flutterul atrial, ECG va

arată un ritm atrial organizat cu o rată de 300±50 bătăi pe minut. Pacienţii cu flutter atrial împărtăşesc multe caracteristici cu pacienţii cu fibrilaţie atrială şi mulţi pacienţi vor manifesta ambele aritmii. În cele mai multe cazuri, flutterul atrial se datorează reintrarii pe un circuit mare, bine definit în interiorul atriilor. În flutterul atrial clasic, în atriul drept este

prezent un circuit în sens invers acelor de ceasornic, din care istmul cavotricuspid formează o porţiune crucială. În flutterul atrial clasic sau tipic, acest circuit produce un model ECG cu unde de flutter negative în derivaţiile inferioare şi o deviaţie atrială pozitivă în derivaţia V1. Acelaşi circuit dependent de istm poate fi utilizat şi în sensul acelor de ceasornic, cu inversarea acestor constatări ECG. Deoarece lungimea ciclului atrial în flutterul atrial este mai mică decât perioada refractară a nodului AV, cel mai frecvent se observă un bloc de 2:1 sau mai mare, dar conducerea 1:1 poate fi observată dacă tonusul adrenergic este ridicat sau dacă lungimea ciclului de flutter este relativ lentă. Pot fi observate şi alte modele ECG în flutterul atrial. Unele fluttere atriale, deşi încă dependente de istm, vor implica circulaţia în jurul venei cave inferioare datorită conducerii prin crista terminalis, un model descris ca „reintrare în bucla inferioară". fluturare.

Flutterul atrial se poate manifesta cu o gamă largă de simptome care depind în mare măsură de frecvenţa ventriculară. Unii pacienţi pot fi asimptomatici, în ciuda unei frecvenţe ventriculare de 150 bătăi pe minut şi bloc AV 2:1. Pacienţii cu forme avansate de boală cardiacă pot să nu tolereze flutterul atrial chiar şi atunci când frecvenţa ventriculară poate fi controlată.

Managementul acut al flutterului atrial

Managementul pacientului care prezintă flutter atrial poate implica încetarea aritmiei, controlul frecvenţei ventriculare şi măsurile luate pentru prevenirea tromboembolismului. Deşi datele referitoare în mod specific la pacienţii cu flutter atrial sunt limitate, liniile directoare pentru prevenirea evenimentelor embolice la pacienţii cu flutter atrial sunt aceleaşi cu cele pentru pacienţii cu fibrilaţie atrială.

Ca şi în cazul altor aritmii, strategia de management imediată pentru pacienţii cu flutter atrial va depinde de situaţia clinică, de simptomele pacientului şi de starea hemodinamică a pacientului. Cardioversia cu şoc de curent continuu este foarte eficientă în flutterul atrial, dar este rareori necesară ca intervenţie urgentă şi nu protejează împotriva recidivei. Stimularea atrială rapidă este, de asemenea, destul de eficientă. Controlul stabil al ratei în flutterul atrial este adesea dificil de realizat deoarece conducerea ascunsă în nodul AV nu este proeminentă la lungimile ciclului observate în flutterul atrial. Diltiazem şi verapamil intravenos pot încetini frecvenţa ventriculară, dar efectele lor pot fi tranzitorii şi hipotensiunea poate complica terapia.26-28 Blocantele Ş-adrenergice şi amiodarona intravenoase pot fi, de asemenea, utilizate pentru controlul frecvenţei la pacienţii critici. Pacienţii selectaţi cu boală a sistemului de conducere pot atinge rate ventriculare stabile în timpul terapiei medicamentoase pentru flutterul atrial, dar majoritatea pacienţilor vor necesita încetarea aritmiei.

Deşi s-a raportat că mai multe medicamente antiaritmice sunt eficiente pentru încetarea flutterului atrial, ratele de răspuns în practica clinică sunt adesea dezamăgitoare. Medicamentele de clasa III au fost cele mai de succes, probabil pentru că încetinesc viteza de conducere şi previn scurtarea lungimii de undă.29 Ibutilida intravenoasă (1 până la 2 mg) este agentul care a fost studiat cel mai amănunţit. În studiile controlate cu placebo,

ibutilida a arătat rate de eficacitate de 38% până la 76%.30,31 Ibutilida s-a dovedit a fi superioară atât procainamidei, cât şi sotalolului.6,30,31 Problema majoră cu ibutilida este riscul de proaritmie. Aproximativ 1% până la 2% dintre pacienţii din studiile clinice cu ibutilidă au dezvoltat prelungirea intervalului QT şi tahicardie ventriculară polimorfă susţinută. Episoadele de tahicardie ventriculară nesusţinută după ibutilidă apar cu o incidenţă de 1,8% până la 6,7%. Evaluarea potasiului seric şi a intervalului QT sunt paşi importanţi de urmat înainte de administrarea ibutilidei. Pretratamentul cu magneziu intravenos înainte de perfuzia cu ibutilidă ar fi o precauţie rezonabilă, dar nu a fost studiat sistematic. Dofetilida intravenoasă este, de asemenea, destul de eficientă pentru conversia flutterului atrial, dar este disponibil acum doar într-o formulare orală.32 Agenţii de clasă Ic, propafenona şi flecainida, au o eficacitate limitată în flutterul atrial29 şi, dacă încetinesc durata ciclului atrial, pot permite conducerea AV 1:1 cu o creştere paradoxală a frecvenţei ventriculare.

Managementul pe termen lung al flutterului atrial

Flutterul atrial este mai rar recurent sau persistent decât fibrilaţia atrială. Sunt disponibile puţine date care se concentrează în mod special pe eficacitatea pe termen lung a terapiei medicamentoase pentru flutterul atrial. Controlul pe termen lung al ratei poate fi o opţiune la pacienţii selectaţi care au boală intrinsecă a sistemului de conducere. În majoritatea celorlalţi, conducerea ascunsă în nodul AV nu este proeminentă din cauza regularităţii lungimii ciclului atrial şi, ca urmare, a efectului

controlul activ al frecvenţei pe termen lung este de obicei dificil de menţinut.6 Abordarea terapiei medicamentoase profilactice în flutterul atrial este similară cu cea utilizată la pacienţii cu fibrilaţie atrială (vezi capitolul 21). Dacă sunt utilizate medicamente din clasa Ia, clasa Ic sau clasa III, agenţii de blocare a ganglionilor AV sunt de obicei prescrişi pentru a proteja împotriva conducerii 1:1, în cazul în care flutterul atrial reapară cu o lungime a ciclului prelungită de medicament. Dofetilida s-a dovedit a fi ceva mai eficientă la pacienţii cu flutter atrial în comparaţie cu pacienţii cu fibrilaţie atrială.32

După cum sa discutat în capitolul 20, ablaţia cu cateter a flutterului atrial dependent de istm este adesea terapia de elecţie pentru mulţi pacienţi. Această procedură, în care o linie de ablaţie liniară este trasă de la istmul valvei tricuspidiene la vena cavă inferioară şi/sau valva eustachiană, are succes (mai mult de 90%) pe termen scurt. Deşi ratele de recurenţă precoce s-au dovedit a fi ridicate atunci când această tehnică a fost utilizată pentru prima dată, acest lucru s-a datorat probabil unor leziuni incomplete care nu au reuşit să producă blocul istmului bidirecţional complet. Tehnicile actuale au redus incidenţa recurenţei flutterului atrial tipic după procedura iniţială de ablaţie. Cu toate acestea, mulţi pacienţi, în special cei care au o boală cardiacă structurală asociată, vor rămâne expuşi riscului de a dezvolta fibrilaţie atrială, în ciuda unei ablaţii de succes anterior pentru flutterul atrial.33,34.

Tahicardie atrială multifocală

Tahicardia atrială multifocală este caracterizată prin trei sau mai multe morfologii distincte de unde P cu o frecvenţă neregulată care variază de la 110 la 180 de bătăi pe minut. De obicei, este asociată cu o boală subiacentă severă - adesea insuficienţă respiratorie sau toxicitate cu metilxantina. Controlul frecvenţei este dificil deoarece există puţină conducere ascunsă în nodul AV, iar tonul simpatic de fundal al pacientului este adesea ridicat. [J-blocantele adrenergice pot încetini rata, dar sunt adesea contraindicate de bronhospasm. Blocantele canalelor de calciu intravenoase produc adesea hipotensiune arterială. S-a raportat că dozele mari de magneziu intravenos facilitează conversia, dar hipotensiunea arterială şi greaţa pot complica efectul.35 Prin urmare, terapia este îndreptată cel mai bine către procesul bolii de bază. Ablaţia joncţiunii AV şi inserarea stimulatorului cardiac pot fi necesare pentru pacienţii selectaţi.

Tahicardie sinusală inadecvată

Tahicardia sinusală inadecvată poate fi diagnosticată atunci când în timpul orelor de veghe este prezentă o tahicardie persistentă, neparoxistică, cu o morfologie a undei P identică cu cea observată în ritmul sinusal.36 Cauzele sistemice secundare trebuie excluse. Simptomele tipice includ palpitaţii, ameţeli, oboseală, dispnee şi dureri în piept. Ş-Blocantele sunt agenţii uzuali selectaţi iniţial pentru terapie, dar unii pacienţi vor răspunde la verapamil sau diltiazem. Ameliorarea totală a simptomelor numai cu terapia medicamentoasă este neobişnuită.

TAHICARDIA ECTOPICĂ JONCȚIONALĂ

Acest ritm apare în principal la sugari şi copii. Au fost descrise o formă congenitală şi cea mai frecventă formă postoperatorie.37,38 Forma congenitală se manifestă de obicei cu insuficienţă cardiacă congestivă la sugar. Forma postoperatorie este observată după intervenţia chirurgicală pentru repararea tetralogiei Fallot, transpunerea marilor vase şi alte forme de boală cardiacă congenitală complexă. Se crede că mecanismul pentru ambele aritmii este automatitatea sporită în joncţiunea AV proximală de regiunea care dă naştere potenţialului His. Din cauza naturii necontenite a tahicardiei şi a rezistenţei sale la cardioversie şi la majoritatea formelor de terapie medicamentoasă, ratele mortalităţii sunt ridicate atunci când aritmia este observată la pacienţii postoperatori critici. Experienţa limitată cu sotalol, propafenonă, flecainidă şi amiodarona sugerează că studiile cu aceste medicamente sunt justificate. În plus, răcirea totală a corpului poate fi utilă la pacienţii postoperatori. Cu toate acestea, ablaţia cu cateter cu stimulare permanentă, dacă este necesar, poate fi necesară pentru pacienţii care nu răspund la medicamente.

Referințe

Grupul de lucru al Grupului de lucru pentru aritmii al Societăţii Europene de Cardiologie: Gambit sicilian: O nouă abordare a clasificării medicamentelor antiaritmice pe baza acţiunilor lor asupra mecanismelor aritmogene. Circulation 1991;84:1831-51.

Vaughan Williams EM: O clasificare a acțiunilor antiaritmice reevaluată după un deceniu de noi medicamente. J Clin Pharmacol 1984;24:129-47.

Akhtar M, Niazi I, Naccarelli GV şi colab: Rolul stimulării adrenergice de către izoproterenol în inversarea efectelor encainidei în tahicardia supraventriculară. Sunt J Cardiol. 1988;62:45L-52.

Tendera M, Wnuk-Wojnar AM, Kulakowski P şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa dofetilidei în prevenirea episoadelor simptomatice de tahicardie supraventriculară paroxistică: o comparaţie dublu-orb de 6 luni cu propafenona şi placebo. Am Heart J 2001;142:93-8.

Pagina RL, Connolly SJ, Wilkinson WE, et al: Efectele antiaritmice ale azimilidei în tahicardia supraventriculară paroxistică: eficacitate şi răspuns la doză. Am Heart J 2002;143:643-9.

Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular aritmii. Tiraj 2003;108: 1871-1909.

Ferguson JD, DiMarco JP: Managementul contemporan al tahicardiei supraventriculare. Tiraj 2003;107:1096-9.

Orejarena LA, Vidaillet H, Jr., DeStefano F, et al: Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. J Am Coll Cardiol 1998; 31:150-57.

Hamer AW, Tanasescu DE, Marks JW, et al: Eşecul terapiei episodice cu verapamil oral cu doze mari de a converti tahicardia supraventriculară: Un studiu al nivelurilor plasmatice de verapamil şi al motilităţii gastrice. Am Heart J 1987;114:334-42.

Alboni P, Tomasi C, Menozzi C şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa tratamentului medicamentos oral cu o singură doză autoadministrat în afara spitalului în managementul tahicardiei supraventriculare paroxistice rare, bine tolerate. J Am Coll Cardiol 2001;37: 548-53.

DiMarco JP: Adenozină şi digoxină. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, a 3-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp. 933-38.

Shah CP, Gupta AK, Thakur RK şi colab.: Fibrilaţie ventriculară indusă de adenozină. Indian Heart J 2001;53:208-10.

Strickberger SA, Man KC, Daoud EG şi colab.: Aritmie atrială indusă de adenozină: O analiză prospectivă. Ann Int Med 1997; 127:417-22.

Dougherty AH, Jackman WM, Naccarelli GV şi colab.: Conversia acută a tahicardiei paroxistice cu diltiazem intravenos. IV Grupul de studiu Diltiazem. Am J Cardiol 1992; 70:587-92.

Singh BN: Ş-Blocante şi blocante ale canalelor de calciu ca medicamente antiaritmice. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside, ed. a IV-a. WB Saunders, Philadelphia, 2004, pp. 918-31.

Lim SH, Anantharaman V, Teo WS: Infuzia lentă de blocante ale canalelor de calciu în managementul de urgenţă al tahicardiei supraventriculare. Resuscitation 2002;52:167-74.

Glatter KA, Cheng J, Dorostkar P şi colab: Efectele electrofiziologice ale adenozinei la pacienţii cu tahicardie supraventriculară. Circulation 1999;99:1034-40.

Cheung JW, Lerman BB: CVT-510: Un agonist selectiv al receptorului de adenozină A1. Cardiovasc Drug Rev 2003;21:277-92.

Prystowsky EN, Niazi I, Curtis AB şi colab.: Terminarea tahicardiei supraventriculare paroxistice de către tecadeonoson (CVT-510), un nou agonist al receptorului A1-adenozină. J Am Coll Cardiol 2003;42:1098-1102.

Pappone C, Santinelli V, Rosanio S şi colab.: Utilitatea testării electrofiziologice invazive pentru a stratifica riscul de evenimente aritmice la pacienţii cu model Wolff-Parkinson-White. J Am Coll Cardiol 2003;15:889-97.

Dorian P, Naccarelli GV, Coumel P şi colab: O comparaţie randomizată a flecainidei versus verapamil în tahicardia supraventriculară paroxistică. Grupul de investigatori multicentri Flecainide. Am J Cardiol 1996;77:89A-95.

UK Propafenone PSVT Study Group: Un studiu randomizat, controlat cu placebo, al propafenonei în profilaxia tahicardiei supraventriculare paroxistice şi a fibrilaţiei atriale paroxistice. Circulaţie 1995;92:2550-7.

Wehling M: Meta-analiză a siguranţei flecainidei la pacienţii cu aritmii supraventriculare. Arzneimittel-Forschung 2002; 52:507-14.

Yang Y, Cheng J, Bochoeyer A, et al: Modele de flutter atrial drept atipice. Tiraj 2001;103:3092-8.

Cheng J, Cabeen WR, Jr., Scheinman MM: Flutter atrial drept datorat reintrării buclei inferioare: mecanism şi substraturi anatomice. Tiraj 1999;99:1700-5.

Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, et al: Un studiu controlat cu placebo de perfuzie intravenoasă continuă de diltiazem pentru controlul frecvenţei de 24 de ore în timpul fibrilaţiei atriale şi flutterului atrial:

Un studiu multicentric. J Am Coll Cardiol 1991;18:891-97.

Goldenberg IF, Lewis WR, Dias VC şi colab.: Diltiazem intravenos pentru tratamentul pacienţilor cu fibrilaţie atrială sau flutter şi insuficienţă cardiacă congestivă moderată până la severă. Am J Cardiol 1994;74:884-9.

Phillips BG, Ghandi AJ, Sanoski CA şi colab.: Comparaţie între diltiazem şi verapamil intraveos pentru tratamentul acut al fibrilaţiei atriale şi flutterului. Pharmacotherapy 1997;17: 1238-45.

Cosio FG, Delpon E: Noi medicamente antiaritmice pentru flutterul atrial şi fibrilaţia atrială: O descoperire conceptuală în sfârşit? Circulation 2002;105:276-78.

Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, şi colab., pentru investigatorii studiului cu doze repetate de ibutilide: Eficacitatea şi siguranţa dozelor intravenoase repetate de ibutilidă pentru conversia rapidă a flutterului sau fibrilaţiei atriale. Circulation 1996;94:1623-31.

Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA şi colab.: Eficacitatea ibutilidei intravenoase pentru încetarea rapidă a fibrilaţiei atriale şi a flutterului atrial: un studiu doză-răspuns. J Am Coll Cardiol 1996;28:130-6.

Singh S, Zoble RG, Yellen L şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa dofetilidei orale în conversia şi menţinerea ritmului sinusal la pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică sau flutter atrial: Studiul de investigaţie privind fibrilaţia atrială simptomatică asupra dofetfiidei (SAFIRE-D). Circulation 2000;102:2385-90.

Gilligan DM, Zakaib JS, Fuller I şi colab.: Rezultatul pe termen lung al pacienţilor după ablaţia cu radiofrecvenţă de succes pentru flutterul atrial tipic. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:53-8.

Calkins H, Canby R, Weiss R şi colab.: Rezultatele ablaţiei cu cateter a flutterului atrial tipic. Am J Cardiol.2004;94:437-42.

McCord JK, Borzak S, Davis T, Gheorghiade M: Utilitatea magneziului intravenos pentru tahicardia atrială multifocală la pacienţii cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Cardiol 1998;91:91-6.

Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A, et al: Prevalenţa, caracteristicile şi cursul natural al tahicardiei sinusale inadecvate. Europace 2005;7:104-12.

Haas NA, Plumpton K, Justo R şi colab: Postoperative jonctional ectopic tahicardia (JET). Zeitschrift fur Kardiologie 2004; 93:371-80.

Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G şi colab.: Tahicardie ectopică joncţională postoperatorie la copii: Incidenţă, factori de risc şi tratament. Ann Thorac Surg 2002;74:1607-11.

Fibrilaţia atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie în practica clinică şi, în multe privinţe, cea mai complexă de gestionat. Înţelegerea noastră asupra acestei tulburări a crescut enorm în ultimul deceniu, iar noi opţiuni terapeutice se dezvoltă într-un ritm rapid. FA este din ce în ce mai recunoscută a fi o boală eterogenă care nu poate fi gestionată cu o soluţie „unică pentru toate". În schimb, abordarea tratamentului optim al unui pacient cu FA necesită ca clinicianul să abordeze boala cardiacă de bază şi interacţiunile acesteia cu potenţialele

terapii, riscul estimat al individului de tromboembolism asociat cu aritmia şi prezenţa şi severitatea simptomelor legate de aritmie. Medicul generalist şi cardiologul care tratează FA ar trebui să ştie când să trimită pacientul pentru o intervenţie electrofiziologică, iar electrofiziologul cardiac trebuie să ştie când să ofere una dintre mai multe abordări invazive.

CLASIFICARE

FA poate fi clasificată după boala de bază,1 după frecvenţa şi durata apariţiei sale,2 sau printr-o combinaţie a ambelor. FA paroxistică este definită ca o aritmie cu auto-terminare, care durează de obicei mai puţin de 48 de ore şi rareori mai mult de 7 zile. FA persistentă este o aritmie care nu reuşeşte să se transforme spontan, dar care va face acest lucru cu intervenţie (de obicei cardioversie sau terapie medicamentoasă), iar FA permanentă este o aritmie rezistentă la conversia la ritm sinusal. „FA permanentă" este termenul cel mai liber al trio-ului, deoarece definiţia sa depinde, în multe cazuri, de vigoarea cu care medicul urmăreşte restabilirea ritmului sinusal. La aceşti trei termeni se adaugă termenul „FA de nou-apariţie" care reprezintă evenimentul iniţial documentat, deoarece nu se cunoaşte rezultatul unui prim episod de aritmie. „Cei trei P" nu sunt categorii statice şi se pot îmbina între ele în timp, cum ar fi atunci când FA de debut şi paroxistică devin susţinute la un procent semnificativ de pacienţi. Prezenţa sau absenţa simptomelor, severitatea lor şi evaluarea dacă acestea sunt legate de controlul inadecvat al frecvenţei ventriculare sau de pierderea sincroniei AV normale sunt adjuvanti utile la clasificarea FA, dar trebuie recunoscut faptul că riscul tromboembolic nu are legătură cu prezenţa sau absenţa simptomelor legate de aritmie.

Decizia pentru controlul ritmului sau al ritmului

Au fost publicate o serie de studii controlate randomizate de control al ritmului comparativ cu controlul frecvenţei ca strategii de tratament.3-6 Aceste studii au fost în general efectuate la pacienţi mai în vârstă cu FA şi factori de risc clinic pentru tromboembolism, dar care au fost minim simptomatici. Metodele au variat şi, în majoritatea cazurilor, anticoagularea în grupul de control al ritmului nu a fost obligatorie (deşi a fost folosită în mod obişnuit). În cel mai mare dintre aceste studii, studiul AFFIRM6, obiectivul principal a fost mortalitatea, iar concluzia uniformă a tuturor acestor studii a fost că niciuna dintre strategii nu a fost superioară celeilalte în ceea ce priveşte niciunul dintre obiectivele primare. Când s-a făcut o analiză post-hoc a rezultatelor în funcţie de ritm (indiferent de strategia atribuită), prezenţa ritmului sinusal în studiul AFFIRM a favorizat supravieţuirea, în timp ce prezenţa bolii coronariene, diabetul şi/sau fumatul au fost factori adversi în ceea ce priveşte rata mortalităţii. probabilitatea de supravieţuire, care a compensat orice beneficiu potenţial al ritmului sinusal. Deşi această observaţie ar putea fi folosită pentru a argumenta că o strategie optimă este menţinerea ritmului sinusal prin mijloace nonfarmacologice, complexitatea acestei analize retrospective este de aşa natură încât ar trebui gândită doar ca o observaţie generatoare de ipoteze şi nu ca o concluzie bine susţinută. Într-adevăr, o analiză ulterioară a datelor din studiul RACE nu a reuşit să demonstreze niciun beneficiu al ritmului sinusal faţă de FA.8 Starea funcţională a fost puţin

mai bună în studiul AFFIRM în rândul pacienţilor cu ritm sinusal, indiferent de grupul alocat.9

Studiile privind strategia de tratament de control al ratei versus ritmului nu sunt ultimul cuvânt în această controversă, deoarece grupuri mari de pacienţi, inclusiv tineri şi foarte bătrâni, cei cu insuficienţă cardiacă congestivă şi cei cu FA foarte simptomatică, au fost subreprezentaţi. În consecinţă, există o dezbatere continuă cu privire la meritele relative ale acestor două abordări.10,11.

Indiferent de întrebările lăsate fără răspuns de aceste studii, o constatare importantă şi consecventă a fost că riscul de accident vascular cerebral nu a fost redus de strategia de control al ritmului în comparaţie cu strategia de control al ratei şi anticoagulare. Deşi majoritatea pacienţilor din ambele grupuri au primit warfarină, aceasta a fost oprită mai des în grupul în care sinus

se pare că ritmul fusese restabilit; FA recurentă susţinută sau paroxistică în acest grup a fost cel mai probabil responsabilă pentru evenimentele tromboembolice. Astfel, deciziile privind controlul ritmului versus frecvenţei nu trebuie să se bazeze pe dorinţa de a retrage sau de a retrage warfarina, deoarece recurenţa este frecventă şi poate fi atât asimptomatică, cât şi paroxistică, făcând dificilă detectarea acesteia la examenul de rutină. Deşi decizia de a încerca să menţină ritmul sinusal sau de a alege controlul frecvenţei ar trebui să fie o decizie individualizată bazată pe o evaluare atentă a caracteristicilor clinice şi ecocardiografice la fiecare pacient, pacienţii cu simptome severe şi vârsta fragedă sunt în general candidaţii preferaţi pentru încercarea de control al ritmului, în timp ce pacienţii mai în vârstă cu simptome minime pot fi la fel de serviţi, dacă nu mai bine, de o strategie de control al frecvenţei.

Controlul ratei

La pacienţii cu FA de debut, răspunsul ventricular mediu este de 100 până la 150 de bătăi pe minut.12 Intervalele RR neregulate sunt asociate cu o variaţie marcată a volumului stroke,13,14 şi acest lucru poate contribui la senzaţia inconfortabilă de FA cu o frecvenţă cardiacă slab controlată. Cu stimuli care duc fie la retragerea tonusului vagal, fie la o creştere a tonusului simpatic, cum ar fi efortul, febra, hipertiroidismul sau pierderea de sânge, frecvenţa ventriculară în FA poate creşte semnificativ. Astfel, o regulă bună pentru clinician este să întrebe „Dacă acest pacient ar fi în ritm sinusal, ar avea tahicardie sinusală?" Dacă răspunsul este „da", atunci răspunsul ventricular rapid poate reflecta prezenţa unei afecţiuni care va trebui corectată înainte de a se putea realiza controlul frecvenţei.

Pentru unii pacienţi, în special cei cu FA paroxistică, un răspuns ventricular rapid este asociat cu simptome incomode, cel mai frecvent palpitaţii sau dispnee.15 În FA persistentă, o creştere disproporţionată a frecvenţei cardiace cu efort poate duce la dispnee sau oboseală.

Controlul frecvenţei farmacologice în fibrilaţia atrială - Care este frecvenţa ventriculară optimă?

Controlul frecvenţei ventriculare în FA are un dublu scop: eliminarea simptomelor şi îmbunătăţirea eficienţei cardiace. Pe măsură ce frecvenţa cardiacă creşte în FA, volumul inimii tinde să scadă, dar debitul cardiac este în general menţinut într-un interval relativ larg, probabil scăzând atunci când frecvenţa cardiacă medie depăşeşte 110 până la 120 bătăi pe minut.16 Cu toate acestea, o frecvenţă cardiacă în repaus mai mare este probabil ineficientă deoarece este asociată cu o cerere mai mare de oxigen miocardic. Astfel, este adecvat să încercăm să reduceţi ritmul cardiac în timpul AF.

Anchetatorii AFFIRM au definit un control adecvat al frecvenţei ca o frecvenţă cardiacă medie < 80 bătăi pe minut în repaus şi fie o frecvenţă cardiacă maximă < 110 bătăi pe minut pe o plimbare de 6 minute, fie o frecvenţă cardiacă medie în 24 de ore de monitorizare ambulatorie < 100 bătăi pe minut, fără frecvenţă cardiacă mai mare de 110% maximă estimată pentru vârstă. controlul ratei, cu o rată de succes de 70% dacă este utilizat fie singur, fie cu digoxină, comparativ cu 54% pentru antagoniştii canalelor de calciu şi 54% numai cu digoxină.17 Aceste rezultate documentează la o populaţie mai în vârstă cu boală cardiacă superioritatea aparentă a P-blocantelor. De asemenea, ei arată că digoxina singură, deşi nu este eficientă pentru toată lumea, are totuşi un rol de jucat în controlul ritmului cardiac la pacienţii cu FA. În plus, digoxina este sinergică atât cu blocanţii canalelor de calciu, cât şi cu blocanţii P şi poate scădea dozele necesare ale acestor agenţi şi poate reduce efectele secundare asociate acestora.18

De asemenea, este important să recunoaştem că un control mai strict al ritmului cardiac bazat pe numărul de bătăi pe minut nu se traduce neapărat în simptome îmbunătăţite. Deşi antagoniştii canalelor de calciu sunt mai puţin eficienţi decât blocarea P pentru controlul frecvenţei cardiace, studiile cu blocante P la pacienţii cu FA susţinută nu au demonstrat o toleranţă îmbunătăţită la efort. Mai mult, dacă ritmul cardiac de vârf este tocit excesiv, toleranţa la efort poate scădea.19

În mod tradiţional, atunci când se iau în considerare agenţii pentru controlul frecvenţei ventriculare în FA, discuţia este de obicei separată în agenţi P-blocante, antagonişti ai canalelor de calciu şi digoxină, ca şi cum fiecare dintre aceste clase de agenţi s-ar exclude reciproc (Tabelul 24-1). Deşi monoterapia poate fi eficientă la un număr semnificativ de pacienţi, adăugarea de digoxină şi a unei doze intermediare de blocant P sau blocant al canalelor de calciu poate produce un control excelent al frecvenţei cardiace, chiar dacă un singur agent cu doză mare a eşuat. Evaluarea informaţiilor din studiul AFFIRM arată că medicii folosesc frecvent o combinaţie de agenţi pentru controlul frecvenţei cardiace şi că terapia combinată pare să aibă o probabilitate mai mare de control strâns al frecvenţei în comparaţie cu monoterapia cu orice agent.17 Într-un studiu încrucişat mic, dar bine conceput, s-a demonstrat că adăugarea digoxinei fie la diltiazem, fie la administrarea oricărui agent P-blocant a fost un rezultat superior al controlului frecvenţei. monoterapie.18 Cu toate acestea, trebuie avută prudenţă în utilizarea unor astfel de combinaţii deoarece efectele cronotrope negative ale combinaţiei pot produce o bradicardie

sinusală semnificativă în cazul revenirii ritmului sinusal. Dacă se alege verapamil, interacţiunea verapamil-digoxină este probabil să necesite o doză mai mică de digoxină decât ar fi necesară dacă este utilizat singur sau cu diltiazem.20

Abordare nonfarmacologică a controlului ratei

Întreruperea funcţiei nodale AV cu ablaţia cu cateter şi implantarea concomitentă a stimulatorului cardiac este o strategie extrem de eficientă pentru controlul frecvenţei. Este o procedură relativ simplă, care este asociată cu o îmbunătăţire semnificativă şi susţinută a calităţii vieţii.21 Datele sugerează, totuşi, că, cel puţin în cazul tulburării funcţiei ventriculare, stimularea ventriculară dreaptă poate fi dăunătoare.22,23 O astfel de realizare a temperat entuziasmul pentru această procedură, cu excepţia cazurilor în care managementul farmacologic se dovedeşte imposibil.

Controlul ritmului

Strategia de control al ritmului presupune restabilirea şi menţinerea ritmului sinusal. FA poate reveni spontan la ritmul sinusal sau poate persista pe termen nelimitat, dacă nu se efectuează cardioversie. Cardioversia spontană apare cel mai adesea în decurs de 48 de ore de la debutul aritmiei.24 Dacă nu are loc cardioversia spontană, ritmul sinusal poate fi restabilit prin utilizarea de medicamente antiaritmice sau cardioversie electrică DC. Înainte de cardioversie, trebuie luate măsuri de precauţie adecvate pentru a preveni evenimentele tromboembolice.

Medicamentele intravenoase şi orale sunt disponibile pentru cardioversia farmacologică (Tabelul 24-2). Cardioversia farmacologică are cel mai mare succes atunci când este utilizată în 24 până la 48 de ore de la debutul FA.25 Utilizarea agenţilor farmacologici pentru conversie trebuie urmată de terapie electrică dacă această abordare eşuează. Agenţii intravenosi disponibili în prezent în Statele Unite sunt procainamida şi ibutilida. Rata de succes a acestor agenţi pentru conversia FA este mai scăzută cu procainamidă decât cu ibutilida, iar ibutilida este superioară pentru conversia flutterului atrial decât pentru FA.26

Trebuie avută prudenţă la administrarea acestor medicamente din cauza riscului de torsada vârfurilor (TDP) cu oricare dintre agenţi (până la 3% până la 5% cu ibutilidă)27 şi hipotensiunea arterială cu procainamidă.26 Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru proaritmie timp de cel puţin 2 ore după terminarea perfuziei.

O abordare alternativă a terapiei intravenoase este utilizarea de medicamente antiaritmice orale în doze mari pentru conversia FA în ritm sinusal. Chinidina, în doză iniţială de 200 mg, repetată într-o doză de 200 mg la fiecare 2 ore pentru 3 doze separate, are o rată mare de succes pentru conversie28, dar a căzut în dizgraţie din cauza incidenţei mari a efectelor secundare, inclusiv TDP. 300 până la 400 mg flecainidă).31,32 Aceste medicamente trebuie evitate la pacienţii cu bloc de ramificaţie, boală cardiacă structurală sau preexcitaţie ventriculară. Există riscul de proaritmie, inclusiv flutter atrial cu conducere nodal AV 1:1 şi colaps hemodinamic, precum şi tahicardie ventriculară.

Administrarea inițială a acestor medicamente ar trebui să fie într-un cadru monitorizat, cu capacitatea de defibrilare. Dacă se constată că are succes fără efecte adverse, terapia orală poate fi utilizată ulterior ca o abordare autoadministrată de către pacienți selectați cu o inimă normală din punct de vedere structural (așa-numita abordare „pilulă în buzunar").33 Amiodarona orală a fost studiată pe larg pentru conversia FA. S-a dovedit a fi sigur de încărcat în timpul FA în ambulatoriu și este asociat cu o rată de cardioversie reușită de până la 80% după 24 de ore în FA cu o durată de 48 de ore sau mai puțin34 (deși rata de succes este mult mai mică pentru aritmia de durată mai lungă).35

Cardioversie electrică

Cardioversia electrică pentru FA poate restabili ritmul sinusal în >90% din cazuri.36 Cardioversia reușită este definită ca restabilirea ritmului sinusal chiar și pentru o singură bătaie și este invers legată de durata FA și dimensiunea atriului stâng. Formele de undă ale defibrilatorului bifazic au mai mult succes decât formele de undă monofazice37 și electrodul anteroposterior

poziționarea este oarecum mai reușită decât plasarea anterolaterală, deși aceasta nu este o constatare consistentă.38,39 Revenirea imediată la FA după o singură bătaie a ritmului sinusal sau după câteva secunde până la minute de ritm sinusal apare la aproximativ 12% dintre pacienți40 și este denumită recurență precoce a FA (ERAF41). Poate fi prevenit prin medicamente antiaritmice precum ibutilida.42,43

Dacă cardioversia eșuează la puterea maximă de energie a dispozitivului, un al doilea șoc la același nivel de energie un minut mai târziu poate avea succes, deoarece nivelul impedanței transtoracice scade cu fiecare șoc. Alternativ, o schimbare la o altă orientare va avea ocazional succes. Aplicarea presiunii la electrodul anterior va diminua, de asemenea, impedanța transtoracică și va îmbunătăți ratele de succes.44 În cele din urmă, pretratamentul cu un medicament antiaritmic intravenos sau oral poate facilita cardioversia prin scăderea pragurilor de defibrilare și reducerea recidivei precoce a FA42,43.

MENTINEREA RITMULUI SINUSAL

Abordări farmacologice

Medicamentele antiaritmice sunt prescrise pe scară largă pentru menținerea ritmului sinusal. În general, acești agenți au o eficacitate similară, cu o rată de reapariție a FA simptomatică de aproximativ 50% la 1 an, comparativ cu menținerea ritmului sinusal cu aproximativ 20% până la 25% în absența medicamentelor antiaritmice. Amiodarona s-a

dovedit în mod constant a fi mai eficientă decât alte medicamente antiaritmice disponibile, cu o rată de 75% de suprimare a FA la 1 an.45 Dacă un agent nu reuşeşte să menţină ritmul sinusal, un al doilea agent poate avea succes, în special unul din alt grup de medicamente.46 Este nerealist să ne aşteptăm la suprimarea completă a FA cu oricare dintre aceşti agenţi. În schimb, obiectivul ar trebui să fie o reducere semnificativă a frecvenţei FA în comparaţie cu modelele de pretratare.

Toxicităţile majore ale medicamentelor antiaritmice includ atât proaritmia, cât şi efectele adverse noncardiovasculare. Toxicităţile noncardiovasculare diferă în funcţie de medicament şi variază de la modificări benigne ale gustului până la toxicitate pulmonară sau hepatică care pune viaţa în pericol (Tabelul 24-3). Medicamentele antiaritmice alterează funcţia cardiacă a canalelor de sodiu şi/sau potasiu fie pentru a încetini conducerea (blocantele canalelor de sodiu), fie pentru a prelungi perioada refractară (blocantele canalelor de potasiu).47 Prelungirea perioadei refractare (prelungirea repolarizării) are ca rezultat prelungirea intervalului QT, care poate fi excesivă dacă doza este prea mare; dacă excreţia este redusă, dacă există o predispoziţie genetică la un QT prelungit sau dacă pacientul are un metabolism prelungit genetic.48 Prelungirea conducerii precum cea produsă de agenţii IC determină prelungirea QRS, care este mai marcată la frecvenţa cardiacă mai rapidă.49 Prelungirea QT poate avea ca rezultat TDP,49,50 şi canalul antiaritmic care blochează potasiul/canalul antiaritmic. IKs) poate provoca TDP la până la 5% dintre pacienţi.49 TDP legat de medicamente este mai probabil să apară în asociere cu frecvenţă cardiacă lentă, anomalii electrolitice (hipokaliemie sau hipomagnezemie), sex feminin, sindrom QT lung congenital nerecunoscut şi pauze asociate cu conversia FA în ritm sinusal al metabolismului metabolic care interferează51 cu ritmul sinusal al consumului de droguri. medicamentele antiaritmice pot duce, de asemenea, la prelungirea intervalului QT.52 Clearance-ul urinar redus al medicamentelor excretate pe cale renală poate duce, de asemenea, la toxicitate.53 În unele cazuri, cum ar fi sotalol sau dofetilidă, riscul de TDP este proporţional cu nivelurile din sânge şi legat de excreţia renală;54 cu chinidină, este idiosincratic şi nu este legat de doze. Un metabolit al procainamidei, N-acetil procainamida, prelungeşte intervalul QT,

în timp ce compusul părinte are un efect redus asupra repolarizării. Acetilatorii lenţi produc mai puţină N-acetil procainamidă şi au un risc mai mic de TDP. Acetilatorii rapidi dezvoltă mai multă N-acetil procainamidă şi sunt mai predispuşi la TDP.55

Tahicardia ventriculară poate apărea la pacienţii care iau medicamente antiaritmice. Această complicaţie este bine descrisă la pacienţii care iau medicamente de tip IC (flecainidă şi propafenonă) şi care au avut un infarct miocardic anterior şi funcţia ventriculară afectată.56 Flutter atrial cu o frecvenţă atrială lentă şi conducere AV nodal 1:1 care produc o durată QRS lărgită cu colaps hemodinamic poate apărea, de asemenea, în special cu clasa IC din urmă complicaţie poate fi, de asemenea, evitată. medicamente pentru blocarea ganglionilor atrioventriculari.

Bradiaritmiile se dezvoltă cel mai adesea ca urmare a suprimării nodului sinusal sau a încetinirii conducerii prin nodul atrioventricular. Ambele complicaţii sunt observate mai

frecvent la pacienţii vârstnici cu sindrom de sinus bolnav subiacent.58 Monitorizarea ambulatorie (vezi mai târziu) şi reducerea adecvată a dozei sau întreruperea medicamentului pot preveni consecinţe grave.59

Alegerea medicamentului

Toxicitatea medicamentelor antiaritmice poate fi redusă prin selectarea atentă a agentului în funcţie de istoricul clinic al pacientului. Pe scurt, factorii de risc pentru efectele adverse includ hipertrofia ventriculară stângă, cicatricile miocardice (cel mai frecvent din cauza infarctului miocardic precoce) şi disfuncţia sistolică a ventriculului stâng. Prezenţa oricăreia dintre aceste caracteristici clinice trebuie evaluată înainte de a alege un medicament antiaritmic (Fig. 24-1). Pentru pacienţii fără boală cardiacă structurală, alegerea medicamentelor este mai largă, dar este totuşi importantă evaluarea comorbidităţii noncardiace.

Iniţierea şi monitorizarea medicamentelor antiaritmice

Toxicitatea medicamentelor antiaritmice poate fi redusă prin alegerea adecvată a dozei şi metodei de monitorizare în timpul fazei de încărcare. De exemplu, bradicardia neaşteptată poate fi adesea evitată prin reducerea dozei de încărcare obişnuită de amiodarona sau începând cu o doză mică de sotalol şi creşterea la doza terapeutică, aşa cum este tolerată. Această strategie este deosebit de importantă la pacienţii cu suspiciune de disfuncţie a nodului sinusal.

Există unele controverse cu privire la necesitatea iniţierii în spital a medicamentelor antiaritmice pentru tratamentul FA. Preocuparea majoră este precipitaţiile de TDP. Acest efect proaritmic apare la medicamentele care prelungesc repolarizarea şi nu se observă aproape niciodată cu flecainidă şi propafenonă. Monitorizarea în spital timp de 72 de ore este încorporată în etichetarea medicamentului a dofetilidei şi, prin urmare, este obligatorie pentru acest medicament, indiferent de prezenţa sau absenţa bolii cardiace structurale.60 Chinidina este rar utilizată datorită înclinaţiei sale semnificative şi idiosincratice de a provoca TDP,61 dar este un agent antiaritmic atrial eficient. Datele experimentale sugerează că riscul de TDP poate fi redus prin utilizarea concomitentă de verapamil. Două studii mari de chinidină, fie pentru FA paroxistică, fie pentru menţinerea ritmului sinusal după un episod de FA persistentă, au demonstrat că, atunci când a fost combinată cu verapamilul, a fost la fel de eficient ca şi sotalolul, cu un risc mai mic pentru TDP. În consecinţă, la pacienţii cu FA paroxistică, este recomandabil să se iniţieze medicamente antiaritmice cu potenţial de TDP în timp ce pacientul este în ritm sinusal.

Spre deosebire de agenţii de prelungire a intervalului QT, iniţierea în spital a agenţilor de tip IC (care ar trebui să fie utilizaţi numai la pacienţii cu o inimă normală din punct de vedere structural) şi amiodarona (care poate fi utilizată în orice formă de boală cardiacă) nu este în general necesară. Există o experienţă considerabilă cu iniţierea amiodaronei în ambulatoriu în timpul FA, fără toxicitate semnificativă.35,59,64 Prelungirea intervalului QT

este frecventă cu amiodarona, dar nu este asociată în general cu un risc mare de TDP (<1%) decât dacă intervalul QT corectat este prelungit semnificativ (>500 milisecunde).65

Preocuparea agenţilor de tip IC este conversia FA în flutter atrial cu conducere 1:1 către ventriculi şi instabilitate hemodinamică. Prin urmare, se recomandă cu tărie ca agenţii de blocare a ganglionilor atrioventriculari să fie utilizaţi împreună cu un agent de tip IC.66 O atenţie deosebită trebuie exercitată pentru pacienţii care sunt atletici deoarece dezvoltarea flutterului atrial în timpul efortului poate fi asociată cu o conducere 1:1 chiar şi în prezenţa digoxinei sau blocantelor canalelor de calciu. Teoretic, aspectele antisimpatice ale blocajului Ş ar trebui să fie mai eficiente la astfel de pacienţi.

Amiodarona poate fi iniţiată în ambulatoriu în timpul FA, având în vedere datele de siguranţă pe scară largă cu această practică. Dacă nu există insuficienţă cardiacă congestivă şi dacă pacientul este în ritm sinusal, poate fi posibilă iniţierea altor medicamente antiaritmice, cu excepţia dofetilidei, în ambulator. Pentru a creşte siguranţa acestei abordări, pacienţii pot fi monitorizaţi cu un înregistrator de evenimente continuu. Transmiterea zilnică a unei singure urmăriri de 30 de secunde permite monitorizarea bradicardiei, prelungirii intervalului QT şi a tahiaritmiilor. Acest protocol este continuat timp de 10 zile şi s-a dovedit a fi destul de eficient.59

În ciuda iniţierii în siguranţă a unui medicament antiaritmic, există încă posibilitatea pe termen lung a unor efecte proaritmice. Prin urmare, este important ca medicii şi pacienţii să fie conştienţi de circumstanţe care pot face ca medicamentele tolerate anterior să fie periculoase. Exemple de aceste situaţii includ iniţierea diureticelor sau a anumitor antibiotice la pacienţii care iau medicamente care prelungesc intervalul QT şi dezvoltarea disfuncţiei renale la pacienţii cărora li se administrează medicamente antiaritmice excretate renal, cum ar fi sotalol sau dofetilida.

Terapie adjuvantă pentru menţinerea ritmului sinusal

Progresele în înţelegerea remodelării electrice şi mecanice a atriului care are loc în timpul FA au condus la evaluarea medicamentelor care nu sunt în primul rând antiaritmic ca adjuvant la menţinerea ritmului sinusal. Agenţii de blocare a canalelor de calciu pot atenua remodelarea electrică a atriului şi mai multe studii au evaluat eficacitatea în starea de pericardioversie. Ca agenţi unici, diltiazem şi verapamil nu par să prevină reapariţia FA la om.67 Cu toate acestea, atunci când sunt administrate timp de câteva săptămâni înainte de cardioversie şi au continuat câteva săptămâni după cardioversie a FA în cadrul unui agent antiaritmic, pare să existe un beneficiu modest, sinergic. Mai multe studii mici par să demonstreze un beneficiu al utilizării acestor agenţi în pericardioversie70, deşi rezultatele sunt mai consistente cu blocanţii receptorilor angiotensinei decât cu antagoniştii canalelor de calciu.71 În prezent, nu se pot face recomandări specifice privind utilizarea antagoniştilor canalelor de calciu, inhibitorilor ECA sau blocantelor angiotensinei ca terapie adjuvantă. Cu toate acestea, dacă un pacient cu FA pentru care se consideră cardioversie are nevoie de terapie antihipertensivă, utilizarea fie a unui inhibitor ECA, fie a unui blocant al receptorilor de angiotensină pare prudentă.

Abordări nonfarmacologice pentru menţinerea ritmului sinusal

Abordarea invazivă a managementului FA evoluează rapid. După cum sa menţionat anterior, anumiţi agenţi antiaritmici pot transforma FA în flutter atrial. S-a profitat de această transformare deoarece flutterul atrial poate fi vindecat prin aplicarea unei linii de ablaţie de la valva tricuspidă la vena cavă inferioară. Această aşa-numită „terapie hibridă", definită ca conversia FA în flutter atrial de către un medicament antiaritmic (cel mai frecvent flecainidă sau propafenonă) cu ablaţia ulterioară a flutterului atrial,72 este cel mai frecvent neplanificată şi este potrivită doar pentru un număr mic de pacienţi cu FA la care flutterul apare fortuit.

Ablaţia atrială stângă percutanată este acum utilizată pe scară largă pentru încercarea de prevenire a recurenţei FA. Există multiple permutări ale acestei proceduri, dar toate implică izolarea electrică a venelor pulmonare pentru a preveni intrarea bătăilor premature atriale în atriul stâng şi declanşarea apariţiei FA.73-75 Unii clinicieni aleg să creeze leziuni liniare suplimentare în atriul stâng pentru a afecta perpetuarea FA, în cazul în care aceasta devine declanşată de o venă pulmonară VI sau incompletă (sursă de izolaţie pulmonară VI). Procedura optimă de ablaţie şi cea mai bună alegere a populaţiei de pacienţi pentru această procedură continuă să evolueze. Deşi relativ mai puţin frecvente, riscurile includ stenoza venei pulmonare, tamponada pericardică, accidentul vascular cerebral şi formarea de fistule atrial-esofagiene.76 Această procedură este asociată cu o rată de suprimare a FA de 60% până la 70% pe o perioadă de urmărire de 12 până la 24 de luni.77-80. pacientii ramasi. Tahicardia atrială stângă a fost observată la 5% până la 30% dintre pacienţi şi apare mai frecvent atunci când se creează leziuni liniare suplimentare.

Studiile de supraveghere a aritmiei post-PVI au demonstrat rate semnificative de FA asimptomatică.81 Prin urmare, este necesară continuarea anticoagulării la pacienţii cu factori clinici de risc pentru AVC, indiferent de succesul perceput al procedurii PVI.

Corelatul chirurgical al procedurii PVI percutanate este procedura labirintului. Procedura modernă de labirint este o serie de ablaţii efectuate pe suprafaţa endocardică, cel mai adesea în combinaţie cu bypass-ul coronarian sau operaţia valvulară.82 Apendicele atriului stâng este în general cusut ca parte a acestei proceduri. Datele despre pacienţii cu FA preoperatorie supuşi procedurii labirintului împreună cu intervenţia chirurgicală a valvei mitrale au arătat o rată actuarială a ritmului sinusal de 78% până la 81% la 5 ani, comparativ cu <10% într-un grup cu intervenţie chirurgicală mitrală, dar fără nicio procedură labirintă. pe experienţa chirurgului şi selecţia pacienţilor. Obliterarea apendicelui atriului stâng ca parte a procedurii de labirint are potenţialul avantaj suplimentar de a reduce riscul de accident vascular cerebral. Cu toate acestea, trebuie luată precauţie în întreruperea tratamentului cu warfarină după această procedură, deoarece nicio dată nu confirmă că labirintul combinat şi obliterarea ablaţiei atriale stângi elimină complet riscul tromboembolic.

O variantă minim invazivă a procedurii labirintului implică crearea de leziuni în jurul venelor pulmonare printr-o abordare toracoscopică sau minitoracotomie. Apendicele

atriului stâng poate fi obliterat şi de pe suprafaţa epicardică. Această procedură este în curs de investigare şi se aşteaptă eficacitatea pe termen lung.

Recidiva precoce a FA după procedura chirurgicală labirintă se apropie de 30%. Aceste recidive precoce nu prezic neapărat eşecul pe termen lung al procedurii primare. Pentru a reduce FA postoperatorie pe termen scurt după procedura labirintului, amiodarona este adesea prescrisă timp de 1 până la 3 luni după operaţie. Dacă FA se redezvoltă după întreruperea administrării amiodaronei, procedura este recunoscută ca nereuşită.

Stimularea pentru menţinerea ritmului sinusal

Orientările actuale favorizează utilizarea stimularii duble în comparaţie cu o singură cameră pentru a reduce frecvenţa AF în

Riscul de accident vascular cerebral la 100 pacient-ani în rândul pacienţilor care nu primesc warfarină. Scorul este calculat prin atribuirea a câte 1 punct pentru Insuficienţă cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta > 75 de ani, Diabet şi 2 puncte pentru accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. Cele două coloane de date sunt derivate din cohorte diferite, iar intervalele largi de încredere cu 6 puncte reprezintă un număr relativ mic de pacienţi cu acest scor în această cohortă. O schemă simplificată clasifică pacienţii în risc scăzut de accident vascular cerebral (scor 0), risc moderat (scor 1-2) şi risc ridicat (scor 3-6).

*Date de la Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al: Validarea schemelor de clasificare clinică pentru prezicerea accidentului vascular cerebral: rezultate din Registrul naţional al fibrilaţiei atriale. JAMA 2001;285:2864-70.

4 Date de la Gage BF, van Walraven C, Pearce L şi colab.: Selectarea pacienţilor cu fibrilaţie atrială pentru anticoagulare: stratificarea riscului de accident vascular cerebral la pacienţii care iau aspirină. Circulation 2004;110:2287-92.

pacienţi cu antecedente de FA.84 Eforturile de reducere a frecvenţei FA prin tehnici alternative de stimulare a locului au demonstrat beneficii marginale sau deloc. Singura excepţie poate fi utilizarea stimularii postoperatorii pentru a preveni FA asociată chirurgiei cardiace.85,86

PROFILAXIA TROBOEMBOLICA

Accidentul vascular cerebral reprezintă cea mai devastatoare complicaţie a FA, iar procentul de accidente vasculare cerebrale atribuibile acestei aritmii creşte odată cu creşterea în vârstă a populaţiei.87 Astfel, se estimează că >35% din accidentele vasculare cerebrale la pacienţii cu vârsta >80 de ani sunt direct atribuibile FA87. Rată de mortalitate mai mare.88,89 Mai multe studii mari efectuate la sfârşitul anilor 1980 şi începutul anilor 1990 au demonstrat în mod clar un beneficiu foarte semnificativ al terapiei cu warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în rândul pacienţilor cu FA nereumatică. Aceste studii au definit, de asemenea, mai multe subgrupuri de pacienţi cu FA care prezentau un

risc mai mare de accident vascular cerebral decât pacienţii la care aritmia a existat izolat (FA singură). Riscul de accident vascular cerebral este cel mai mare la pacienţii cu accident vascular cerebral anterior sau AIT (11% pe an), iar alţi factori de risc includ insuficienţa cardiacă congestivă, disfuncţia ventriculară sistolică, hipertensiunea arterială (indiferent dacă este curentă sau tratată), vârsta înaintată şi diabet zaharat.

vitezele anexelor sau placa aortică complexă au fost asociate cu un risc de accident vascular cerebral de peste 13% pe an101-103; multe dintre aceste caracteristici au fost asociate cu constatările clinice notate mai devreme, iar imagistica transesofagiană nu este obligatorie pentru stratificarea riscului. Folosind un sistem de puncte simplu la care se face referire printr-un acronim cum ar fi CHADS2, poate fi evaluată o estimare anuală a accidentului vascular cerebral100,104 (Tabelul 24-4). Pentru pacienţii consideraţi a fi cu risc moderat până la ridicat de accident vascular cerebral, este indicată warfarina, prescrisă pentru a menţine un INR de 2,0 până la 3,0. Rolul terapiei cu aspirină în FA este mai puţin clar. Aspirina în doză mică (81 mg) nu este eficientă, iar eficacitatea aspirinei în doză mai mare (325 mg pe zi) este controversată.105,106.

Riscul de sângerare majoră în asociere cu warfarina este scăzut, chiar şi la vârstnici, dacă INR-ul este menţinut sub 3.0.107-109 Controlul strict al INR-ului poate fi facilitat de atenţia la medicamentele şi alimentele care interacţionează cu warfarina (Tabelul 24-5). Din păcate, în ciuda dovezilor copleşitoare de convingătoare ale eficacităţii warfarinei pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în FA, unui număr semnificativ de pacienţi, în special vârstnicilor, nu li se prescrie profilaxie tromboembolică adecvată cu warfarină. devastatoare şi uneori fatală.

Pericardioversiune Anticoagulare

Perioada de pericardioversie reprezintă o situaţie deosebită din punct de vedere al riscului tromboembolic. După restabilirea ritmului sinusal, funcţia mecanică atrială poate fi diminuată, iar vitezele de golire a anexei atriale stângi pot fi chiar mai mici decât au fost în timpul FA.113,114 Acest lucru apare mai frecvent dacă durata FA este lungă. Revenirea funcţiei atriale are loc în general în 7 până la 14 zile după restabilirea ritmului sinusal şi aceasta este o perioadă cu risc tromboembolic ridicat. Astfel, anticoagularea este obligatorie în acest timp, chiar dacă o ecocardiogramă transesofagiană nu a evidenţiat nici un tromb imediat.

zilnic înainte de cardioversie şi chiar şi la pacienţii despre care se consideră că nu au nevoie de warfarină pe termen lung în timpul FA (adică cei cu FA singuratică) (Fig. 24-2).115,116 Datele actuale sugerează că nu există niciun beneficiu clinic pentru cardioversia precoce, ghidată transesofagian, urmată de warfarină, pe o strategie de 3 până la 4 săptămâni, deşi poate exista un cost modest înainte de cardioversie, iar după cardioversie poate exista un cost modest după război. economii.117-119

FIBRILAŢIE ATRIALĂ CHIRURGIE POSTCARDIACĂ

FA în contextul chirurgiei postcardiace reprezintă o situaţie unică. FA se dezvoltă în 30% până la 60% din cazuri şi este mai probabil să apară cu chirurgia valvulară decât operaţia de bypass izolat. Ca şi în cazul altor tipuri de FA, vârsta înaintată este un factor de risc major. Cel mai adesea se dezvoltă în primele 72 de ore după operaţie şi poate fi asimptomatică sau asociată cu rate rapide şi simptome semnificative. Spre deosebire de majoritatea celorlalte tipuri de FA, FA postoperatorie tinde să fie autolimitată şi rareori recidivează la mai mult de 4 săptămâni după intervenţie chirurgicală.

Există o abordare de patru ori a FA postoperatorie: (1) profilaxia farmacologică perioperatorie; (2) anticoagularea, dacă profilaxia farmacologică perioperatorie eşuează; (3) terminare electrică sau farmacologică; (4) controlul frecvenţei ventriculare. În plus, au fost investigate mai multe măsuri intraoperatorii pentru efectul lor asupra profilaxiei aritmiei postoperatorii.

Prevenirea FA postoperatorie, dacă este posibil, este abordarea preferată. S-a demonstrat în mod constant că agenţii P-blocante reduc FA postoperatorie şi ar trebui începuti preoperator şi continuaţi postoperator120. Amiodarona, în mod ideal în combinaţie cu P-blocante, pare să fie superioară P-blocantelor singure, dar timpul lung de înjumătăţire al medicamentului este de aşa natură încât este cel mai bine început cu câteva zile înainte de intervenţia chirurgicală cardiacă122. Amiodarona profilactică este limitată la pacienţii electivi, iar medicamentul are, de asemenea, efecte secundare semnificative, inclusiv bradicardie postoperatorie şi, ocazional, leziuni pulmonare postoperatorii. Nici digoxina, nici antagoniştii canalelor de calciu nu s-au dovedit a preveni FA postoperatorie şi nu ar trebui utilizaţi pentru această indicaţie.120

În cazul în care un pacient dezvoltă FA postoperatorie, riscurile de anticoagulare cu intervenţii chirurgicale recente trebuie să fie cântărite cu atenţie faţă de beneficiile potenţiale ale profilaxiei tromboembolismului. Niciun studiu prospectiv nu a evaluat anticoagularea postoperatorie ca parte a tratamentului FA postoperatorie. Ghidurile de consens sugerează că heparina ar trebui limitată la acei pacienţi cu FA postoperatorie care sunt consideraţi a fi cu risc mai mare de tromboembolism, în special cei care au avut un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitoriu. Pentru pacienţii cu aritmie care a persistat timp de cel puţin 48 de ore, se recomandă anticoagularea cu warfarină (fără suprapunere cu heparină), cu scopul de a continua tratamentul timp de aproximativ 4 săptămâni după restabilirea ritmului sinusal. sângerări şi pentru care anticoagularea este considerată nerecomandabilă.

Pacientul postoperator cardiac poate fi instabil din punct de vedere hemodinamic şi, în consecinţă, controlul frecvenţei ventriculare în FA este important. Pe de altă parte, mulţi pacienţi au deja un răspuns ventricular relativ bine controlat deoarece sunt pe agenţi P-blocante, iar preocuparea pentru ischemie este relativ scăzută, deoarece cei cu boală coronariană vor fi avut revascularizare coronariană.

P-blocantele intravenoase şi blocantele canalelor de calciu (diltiazem şi verapamil) s-au dovedit a fi eficiente în controlul frecvenţei ventriculare la pacienţii postoperatori.124

Digoxina nu este, în general, atât de eficientă ca blocantele canalelor de calciu sau P-blocantele, deoarece funcţionează slab la stabilirea tonusului simpatic ridicat. Cu toate acestea, poate fi un medicament adjuvant util pentru controlul frecvenţei şi cu siguranţă ar trebui luat în considerare la un pacient cu FA şi afectarea funcţiei ventriculare sistolice.

Nu există studii care să compare o strategie de restabilire a ritmului sinusal la pacienţii cu aritmie postoperatorie cu cea a anticoagulării şi controlului frecvenţei pentru a permite rezolvarea spontană a FA. În cazul în care un pacient se deteriorează odată cu debutul FA şi nu se îmbunătăţeşte cu controlul frecvenţei, trebuie încercată cardioversia electrică. Cu toate acestea, natura recurentă pe termen scurt a FA postoperatorie necesită adesea un agent antiaritmic pentru a menţine ritmul sinusal şi a preveni recidiva. Consideraţiile speciale despre agenţii antiaritmici la pacientul postoperator includ schimbări rapide ale electroliţilor care ar putea prezenta un risc crescut de TDP şi funcţia ventriculară deprimată care poate creşte alte efecte proaritmice. Dacă este prezentă disfuncţia ventriculară stângă, amiodarona este considerată medicamentul de elecţie în cazul în care este necesară conversia şi menţinerea ritmului sinusal. La pacienţii cu funcţie ventriculară normală, ibutilida poate fi utilizată pentru a restabili ritmul sinusal, dar nu poate fi utilizat pentru menţinerea ritmului sinusal. Sotalolul poate fi o alegere rezonabilă, având în vedere proprietăţile sale de blocare a Ş, deşi bradicardie excesivă poate apărea cu sotalol la pacientul postoperator.

CONCLUZII

Managementul AF a suferit schimbări considerabile în ultimul deceniu şi, fără îndoială, va continua să evolueze. Se fac progrese în domeniul anticoagulării odată cu dezvoltarea inhibitorilor direcţi ai trombinei care nu necesită monitorizare constantă125; se fac perfecţionări constante în procedurile de ablaţie; iar noi medicamente antiaritmice sunt în curs de dezvoltare. Este probabil ca terapia adjuvantă a FA să fie aplicată ca profilaxie în populaţiile cu risc ridicat şi, cu toate aceste măsuri, scopul ar trebui să fie de a inversa incidenţa şi prevalenţa în creştere a acestei aritmii comune şi de a facilita tratarea eficientă a acelor pacienţi la care încă mai apare.126.

Referinţe

Falk RH: Etiologia şi complicaţiile fibrilaţiei atriale - perspective din studiile de patologie. Am J Cardiol 1998; 82:N10-6.

Gallagher MM, Camm J: Clasificarea fibrilaţiei atriale. Am J Cardiol 1998; 82:N18-27.

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al: O comparaţie a controlului ratei şi controlului ritmului la pacienţii cu fibrilaţie atrială persistentă recurentă. N Engl J Med 2003;347:1834-40.

Carlsson J, Miketic S, Windeler J, şi colab.: Studiu randomizat de control al ratei versus control al ritmului în fibrilaţia atrială persistentă: studiul Strategiilor de tratament al fibrilaţiei atriale (STAF). J Am Coll Cardiol 2003;41:1690-6.

Hohnloser SH, Kuck KH: Studiu randomizat de control al ritmului sau al ratei în fibrilaţia atrială: Intervenţia farmacologică în procesul de fibrilaţie atrială (PIAF). Eur Heart J 2001;22:801-2.

Investigatorii AFFIRM: O comparaţie a controlului ratei şi ritmului la pacienţii cu fibrilaţie atrială. N Engl J Med 2002;347:1825-33.

Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP şi colab.: Relaţii între ritmul sinusal, tratament şi supravieţuire în studiul de urmărire a fibrilaţiei atriale privind managementul ritmului (AFFIRM). Tiraj 2004;109:1509-13.

Rienstra M, Van Gelder IC, Hagens VE şi colab.: Remedierea ritmului nu îmbunătăţeşte prognosticul la pacienţii cu fibrilaţie atrială persistentă: o subanaliza studiului RACE. Eur Heart J 2006;27:357-64.

Chung MK, Shemanski L, Sherman DG şi colab.: Statutul funcţional în Strategii de control al ritmului versus ritmul pentru fibrilaţia atrială Rezultatele investigaţiei de urmărire a fibrilaţiei atriale ale substudiului privind starea funcţională a managementului ritmului (AFFIRM). J Am Coll Cardiol 2005;46:1891-9.

Zimetbaum P: Este de preferat controlul frecvenţei sau controlul ritmului la pacienţii cu fibrilaţie atrială? Un argument pentru menţinerea ritmului sinusal la pacienţii cu fibrilaţie atrială. Circulation 2005;111:3150-6;discutie 3156-7.

Falk RH: Este de preferat controlul frecvenţei sau controlul ritmului la pacienţii cu fibrilaţie atrială? Controlul frecvenţei este de preferat controlului ritmului la majoritatea pacienţilor cu fibrilaţie atrială. Circulation 2005;111:3141-50;discutie 3157.

Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K: Ora de apariţie, durata şi rata ventriculară a fibrilaţiei atriale paroxistice: efectul digoxinei. Br Heart J 1990;63:225-7.

Gosselink ATM, Blanksma PK, Crijns H, şi colab.: Performanţa bataie la bătaie a ventriculului stâng în fibrilaţia atrială - contribuţia mecanismului Frank-Starling după intervale RR scurte, mai degrabă decât lungi. J Am Coll Cardiol 1995;26:1516-21.

Hardman SMC, Noble MIM, Biggs T, Seed WA: Dovezi pentru o influenţă a restituirii mecanice asupra variaţiilor de la bătăi la bătăi ale hemodinamicii în timpul fibrilaţiei atriale cronice la pacienţi. Cardiovasc Res 1998;38:82-90.

van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE şi colab.: Calitatea vieţii la pacienţii cu fibrilaţie atrială paroxistică şi predictorii săi: importanţa sistemului nervos autonom. Eur Heart J 2001;22:247-53.

Rawles JM: Ce înseamnă o frecvenţă ventriculară „controlată" în fibrilaţia atrială? Br Heart J 1990;63:157-61.

Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL şi colab.: Studiul AFFIRM (Investigarea de urmărire a fibrilaţiei atriale) privind managementul ritmului: Abordări pentru controlul ratei în fibrilaţia atrială. J Am Coll Cardiol 2004;43:1201-8.

Farshi R, Kistner D, Sarma JSM şi colab: Controlul frecvenţei ventriculare în fibrilaţia atrială cronică în timpul activităţii zilnice şi al exerciţiului programat: un studiu deschis încrucişat al cinci regimuri de medicamente. J Am Coll Cardiol 1999;33:304-310.

Atwood JE, Sullivan M, Forbes S, et al: Efectul blocadei beta-adrenergice asupra performanţei la efort la pacienţii cu fibrilaţie atrială cronică. J Am Coll Cardiol 1987;10: 314-20.

Klein HO, Lang R, Weiss E, et al: Influenţa verapamilului asupra concentraţiei serice de digoxină. Tiraj 1982;65: 998-1003.

Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA: Rezultate clinice după terapia de ablaţie şi stimulare pentru fibrilaţia atrială: O meta-analiză. Circulation 2000;101:1138-44.

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA şi colab.: Efectul advers al stimularii ventriculare asupra insuficienţei cardiace şi fibrilaţiei atriale în rândul pacienţilor cu durată QRS iniţială normală într-un studiu clinic de terapie cu stimulator cardiac pentru disfuncţia nodului sinusal. Circulation 2003;107:2932-7.

Szili-Torok T, Kimman GP, Theuns D şi colab.: Deteriorarea funcţiei ventriculare stângi după ablaţia nodului atrio-ventricular şi stimularea apicală a ventriculului drept la pacienţii cu fibrilaţie atrială permanentă. Europace 2002;4:61-5.

Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, şi colab: Valoarea dozei de încărcare orală unică de propafenonă în conversia fibrilaţiei atriale cu debut recent - Rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat. Eur Heart J 1997;18:1649-54.

Tieleman RG, Van Gelder IC, Bosker HA, şi colab.: Flecainida îşi recăpătă activitatea antiaritmică după cardioversia electrică a fibrilaţiei atriale persistente? Ritmul inimii 2005;2:223-30.

Volgman AS, Carberry PA, Stambler B şi colab.: Eficacitatea conversiei şi siguranţa ibutilidei intravenoase în comparaţie cu procainamida intravenoasă la pacienţii cu flutter sau fibrilaţie atrială. J Am Coll Cardiol 1998;31:1414-9.

Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa dozelor intravenoase repetate de ibutilidă pentru conversia rapidă a flutterului sau fibrilaţiei atriale. Tiraj 1996; 94:1613-21.

Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, Tarssanen L: Comparaţie între sotalol cu digoxină-chinidină pentru conversia fibrilaţiei atriale acute în ritm sinusal (procesul Sotalol-Digoxin-Quinidine). Am J Cardiol 1995;76:495-8.

Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al: Eficacitatea şi siguranţa terapiei cu chinidină pentru menţinerea ritmului sinusal după cardioversie: O meta-analiză a studiilor de control randomizate. Circulation 1990;82:1106-16.

Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al: Propafenona orală pentru a converti fibrilaţia atrială cu debut recent la pacienţii cu şi fără boală cardiacă subiacentă: un studiu randomizat, controlat. Ann Int Med 1997;126:621-5.

Crijns HJ, van Wijk LM, van Gilst WH, şi colab.: Conversia acută a fibrilaţiei atriale în ritm sinusal: eficacitatea clinică a acetatului de flecainidă: comparaţie a două regimuri. Eur Heart J 1988;9:634-8.

Khan IA: Flecainidă cu doză unică de încărcare orală pentru cardioversia farmacologică a fibrilaţiei atriale cu debut recent. Int J Cardiol 2003;87:121-8.

Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al: Tratamentul ambulatoriu al fibrilaţiei atriale cu debut recent cu abordarea „pilulă în buzunar". N Engl J Med 2004;351:2384-91.

Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A şi colab: Eficacitatea amiodaronei ca doză orală unică pentru fibrilaţia atrială cu debut recent. Am J Cardiol 2000;85:462-5.

Tieleman RG, Gosselink ATM, Crijns H, et al: Eficacitatea, siguranţa şi determinanţii conversiei fibrilaţiei atriale şi flutterului cu amiodarona orală. Am J Cardiol 1997;79:53-7.

Scholten M, Szili-Torok T, Klootwijk P, Jordaens L: Comparaţia şocurilor monofazice şi bifazice pentru cardioversia transtoracică a fibrilaţiei atriale. Heart (British Cardiac Society). 2003;89:1032-4.

Mittal S, Ayati S, Stein KM şi colab.: Cardioversia transtoracică a fibrilaţiei atriale: comparaţie între şocurile monofazice cu undă sinusoidală amortizată bifazic. Circulation 2000;101:1282-7.

Mathew TP, Moore A, McIntyre M şi colab: Comparaţie randomizată a poziţiilor electrozilor pentru cardioversia fibrilaţiei atriale. Heart 1999;81:576-9.

Chen CJ, Guo GB: Cardioversia externă la pacienţii cu fibrilaţie atrială persistentă: O reevaluare a efectelor poziţiei padului de electrozi şi a impedanţei transtoracice asupra succesului cardioversiei. Jap Heart J 2003;44:921-32.

Siaplaouras S, Jung J, Buob A, Heisel A: Incidenţa şi managementul fibrilaţiei atriale recurente precoce (ERAF) după cardioversia electrică transtoracică. Europace 2004;6:15-20.

Schwartzman D, Musley SK, Swerdlow C şi colab.: Recidiva precoce a fibrilaţiei atriale după conversia şocului ambulator. J Am Coll Cardiol 2002;40:93-9.

Sticherling C, Ozaydin M, Tada H şi colab.: Comparaţie între verapamil şi ibutilidă pentru suprimarea recurenţelor imediate ale fibrilaţiei atriale după cardioversia transtoracică. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut 2002;7: 155-60.

Oral H, Souza JJ, Michaud GF şi colab: Facilitarea cardioversiei transtoracice a fibrilaţiei atriale cu pretratament cu ibutilidă. N Engl J Med 1999;340:1849-54.

Cohen TJ, Ibrahim B, Denier D şi colab.: cardioversie de compresie activă pentru fibrilaţia atrială refractară. Am J Cardiol 1997;80:354-56

Roy D, Talajic M, Dorian P, et al: Amiodarona pentru a preveni recurenţa fibrilaţiei atriale. N Engl J Med 2000;342:913-20.

Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH şi colab.: Tratament cu medicamente antiaritmic în serie pentru menţinerea ritmului sinusal după cardioversie electrică pentru fibrilaţia atrială cronică sau flutterul atrial. Am J Cardiol 1991;68:335-41.

Roden M: Medicamente antiaritmice: de la mecanisme la practica clinică. Heart 2000;84:339-346.

Roden DM: Farmacogenetică şi aritmii induse de medicamente Cardiovasc Res 2001;50:224-31.

Nattel S: Specificitatea moleculară şi ionică a acţiunilor medicamentului antiaritmic. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:272-82.

Falk RH: Proaritmie la pacienţii trataţi pentru fibrilaţie atrială sau flutter. Ann Int Med 1992;117:141-50.

Roden DM: Scoaterea idiosincraticului din idiosincratic: Predicting torsades de pointes. PACE-Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21:1029-34.

Salata J, Jurkiewics N, Wallace A: Acţiuni electrofiziologice cardiace ale antagoniştilor receptorilor H1 de histamină astemizol şi terfenadină în comparaţie cu clorfeniramină şi purilamină. Circ Res 1995;76:110-9.

Basta MN, Leitch JW, Fletcher PJ: Sotalol proaritmie: Un raport de cinci cazuri şi un audit al utilizării sotalolului într-un spital didactic. Aust New Zeal J Med 1996;26:167-70.

Abel S, Nichols DJ, Brearley CJ, Eve MD: Efectul cimetidinei şi ranitidinei asupra farmacocineticii şi farmacodinamicii unei doze unice de dofetilidă. Br J Clin Pharmacol 2000;49: 64-71.

Stevenson W, Weiss J: Torsades de pointes datorate N-acetilprocainamidei. PACE-Pacing Clin Electrophysiol 1985; 8:528-31.

Investigatorii Trial de suprimare a aritmiei cardiace (CAST): Raport preliminar: Efectul encainidei şi flecainidei asupra mortalităţii într-un studiu randomizat de suprimare a aritmiei după infarctul miocardic. N Engl J Med 1989;321:406-412.

Crijns H, van Gelder IC, Lie KI: Tahicardie supraventriculară care mimează tahicardia ventriculară în timpul tratamentului cu flecainidă. Am J Cardiol 1988;62:1303-6.

Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC şi colab.: Risc de iniţiere a terapiei medicamentoase antiaritmice pentru fibrilaţia atrială la pacienţii internaţi într-un spital universitar. Ann Int Med 1997;127: 281-6.

Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, Zimetbaum P: Siguranţa şi fezabilitatea unei căi clinice pentru iniţierea în ambulatoriu a medicamentelor antiaritmice la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau flutter atrial. Am J Cardiol 2003;91:1437-41.

Falk RH, DeCara JM: Dofetilida: Un nou agent antiaritmic pur de clasa III. Am Heart J 2000;140:697-706.

Roden DM, Woosley RL, Primm RK: Incidenţa şi caracteristicile clinice ale sindromului QT lung asociat chinidinei: Implicaţii pentru îngrijirea pacientului. Am Heart J 1986;111:1088-93.

Patten M, Maas R, Bauer P şi colab: Suprimarea tahiaritmiilor atriale paroxistice: Rezultatele studiului SOPAT. Eur Heart J 2004:1395-04.

Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al: Prevenirea fibrilaţiei atriale după cardioversie: Rezultatele studiului PAFAC. Eur Heart J 2004;25:1385-94.

Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI şi colab.: Amiodarona versus propafenona pentru conversia fibrilaţiei atriale cronice: Rezultatele unui studiu randomizat, controlat. J Am Coll Cardiol 1999;33:966-71.

Hohnloser SH, Klingenheben T, Singh BN: Efecte proaritmice asociate cu amiodarona: o revizuire cu referire specială la tahicardia torsadei vârfurilor. Ann Int Med 1994;121:529-35.

Fuster V, Ryden LE, Cannom AJ, et al: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Writing Committee Revise the 2001 Management Guidelines for At the Fibrillation Guidelines): cu Societatea Nord-Americană de Pacing şi Electrofiziologie. Tiraj 2006;114:e251-e354.

Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, et al: VERDICT: The verapamil versus digoxin cardioversion trial: Un studiu randomizat asupra rolului de scădere a calciului pentru menţinerea ritmului sinusal după cardioversia fibrilaţiei atriale persistente. J Cardiovascular Electrophysiol 2001;12: 766-9.

De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al: Verapamil plus medicamentele antiaritmice reduc recurenţa fibrilaţiei atriale după o cardioversie electrică (Studiul VEPARAF). Eur Heart J 2003;24:1425-9.

Wachtell K, Lehto M, Gerdts E şi colab.: Blocarea receptorului de angiotensină II reduce fibrilaţia atrială de debut şi accidentul vascular cerebral ulterior, comparativ cu atenolol: studiul LIFE (Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension). J Am Coll Cardiol 2005;45:712-9.

Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al: Utilizarea irbesartanului pentru a menţine ritmul sinusal la pacienţii cu fibrilaţie atrială persistentă de lungă durată: un studiu prospectiv şi randomizat. Circulaţie 2002;106:331-6.

Lindholm CJ, Fredholm O, Moller SJ, et al: Menţinerea ritmului sinusal după cardioversia DC a fibrilaţiei atriale nu este îmbunătăţită prin tratamentul precardioversiune temporar cu verapamil oral. Heart (British Cardiac Society). 2004; 90:534-8.

Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P şi colab.: Terapie farmacologică şi ablativă hibridă: O abordare nouă şi eficientă pentru gestionarea fibrilaţiei atriale.

J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:462-9.

Jais P, Sanders P, Hsu LF şi colab.: Ablaţia cu cateter pentru fibrilaţia atrială. Heart 2005;91:7-9.

Takahashi Y, Rotter M, Sanders P şi colab.: Ablaţia liniară atrială stângă pentru a modifica substratul fibrilaţiei atriale folosind un nou sistem de imagistică nonfluoroscopic. PACE-Pacing Clin Electrophysiol 2005;28.

Shah DC, Haissaguerre M, Jais P: Perspective actuale asupra ablaţiei cu cateter curativ a fibrilaţiei atriale. Heart 2002; 87:6-8.

Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al: Fistula atrio-esofagiană ca complicaţie a ablaţiei percutanate transcateter a fibrilaţiei atriale. Tiraj 2004;109:2724-26.

Hsieh MH, Tai CT, Lee SH şi colab.: Ablaţia cu cateter a fibrilaţiei atriale versus ablaţia joncţiunii atrioventriculare plus terapia de stimulare pentru pacienţii vârstnici cu fibrilaţie atrială paroxistică refractară medical. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16:457-61.

Bourke JP, Dunuwille A, O'Donnell D şi colab.: Ablaţia venelor pulmonare pentru fibrilaţia atrială idiopatică: rezultatul de şase luni al primei proceduri la 100 de pacienţi consecutivi. Heart 2005; 91:51-7.

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO şi colab.: Ablaţia cu radiofrecvenţă vs medicamente antiaritmice ca tratament de primă linie al fibrilaţiei atriale simptomatice: un studiu randomizat. JAMA 2005;293:2634-40.

Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF şi colab.: Rezultatul clinic al recurenţei foarte târzii a fibrilaţiei atriale după ablaţia cu cateter a fibrilaţiei atriale paroxistice. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:598-601.

Senatore G, Stabile G, Bertaglia E şi colab.: Rolul monitorizării electrocardiografice transtelefonice în detectarea recurenţelor aritmiei pe termen scurt după ablaţia cu radiofrecvenţă la pacienţii cu fibrilaţie atrială. J Am Coll Cardiol 2005;45:873-6.

Nitta T: Chirurgie pentru fibrilaţia atrială. Ann Thorac Cardiovasc Surg2005;11:154-8.

Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, et al: Impactul procedurii labirint Cox asupra rezultatului la pacienţii cu fibrilaţie atrială şi boală mitrală. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124: 575-83.

Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO şi colab.: Stimularea ventriculară sau stimularea cu două camere pentru disfuncţia nodului sinusal. N Engl J Med 1854;346:1854-62.

Maisel WH, Epstein AE, pentru Colegiul American al Medicilor în Piept: Rolul stimularii cardiace: Ghidurile Colegiului American al Medicilor în Piept pentru prevenirea şi gestionarea fibrilaţiei atriale postoperatorii după intervenţia chirurgicală cardiacă. Chest 2005;128: Suppl 2;36S-38S.

Archbold RA, Schilling RJ: Stimularea atrială pentru prevenirea fibrilaţiei atriale după intervenţia chirurgicală de bypass de arteră coronariană:

O revizuire a literaturii. Heart 2004;90:129-33.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB: Fibrilaţia atrială: un contributor major la accidentul vascular cerebral la vârstnici. Studiul Framingham. Arch Int Med 1987;147:1561-4.

Lin HJ, Wolf PA, Kellyhayes M, et al: Severitatea accidentului vascular cerebral în fibrilaţia atrială - Studiul Framingham. Stroke 1996;27:1760-4.

Lamassa M, Di Carlo AA, Pracucci G şi colab.: Caracteristici, rezultat şi îngrijire a accidentului vascular cerebral asociat cu fibrilaţia atrială în Europa: date dintr-un registru multicentric bazat pe spitale multinaţionale (The European Community Stroke Project). Stroke 2001;32:392-8.

Studiul de anticoagulare din zona Boston pentru investigatorii fibrilaţiei atriale: efectul warfarinei cu doze mici asupra riscului de accident vascular cerebral la pacienţii cu fibrilaţie atrială nonreumatică. N Engl J Med 1990;323:1505-11.

Prevenirea accidentului vascular cerebral în investigatorii fibrilaţiei atriale: Studiul privind prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilaţia atrială. Rezultate finale. Circulation 1991;84:527-39.

Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE şi colab.: Warfarina în prevenirea accidentului vascular cerebral asociat cu fibrilaţia atrială nonreumatică. Veterans Affairs Prevenirea

accidentului vascular cerebral la investigatorii de fibrilaţie atrială nonreumatică. N Engl J Med 1992;327:1406-12.

Grupul de studiu european privind fibrilaţia atrială: Prevenţia secundară în fibrilaţia atrială non-reumatică după atac ischemic tranzitoriu sau accident vascular cerebral minor. Lancet 1993;342:1255-62.

McBride R, Chesebro JH, Wiebers DO şi colab.: Warfarina versus Aspirina pentru prevenirea tromboembolismului în fibrilaţia atrială - Prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilaţia atrială II Studiu. Lancet 1994;343:687-91.

Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al: Canadian Atrial Fibrilation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 1991;18:349-55.

Blackshear JL, Baker VS, Rubino F şi colab.: Warfarină cu doză ajustată versus Warfarină cu doză fixă de intensitate scăzută Plus Aspirina pentru pacienţii cu risc ridicat cu fibrilaţie atrială - Prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilaţia atrială III Trial clinic randomizat. Lancet 1996;348:633-8.

Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P şi colab.: Minidoză fixă de warfarină şi aspirină în monoterapie şi în combinaţie vs. doză ajustată de warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în fibrilaţia atrială - Al doilea studiu de la Copenhaga privind fibrilaţia atrială, aspirina şi anticoagularea. Arch Int Med 1998;158:1513-21.

Albers GW: Fibrilaţie atrială şi accident vascular cerebral: trei studii noi, trei întrebări rămase. Arch Int Med 1994;154: 1443-8.

Go AS, Hylek EM, Phillips KA şi colab.: Implicaţii ale criteriilor de risc de accident vascular cerebral asupra deciziei de anticoagulare în fibrilaţia atrială nonvalvulară: studiul privind anticoagularea şi factorii de risc în fibrilaţia atrială (ATRIA). Tiraj 2000;102:11-13.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, şi colab: Validarea schemelor de clasificare clinică pentru prezicerea accidentului vascular cerebral: Rezultatele din Registrul Naţional al Fibrilaţiei Atriale. JAMA 2001;285:2864-70.

Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al: Lecţii din prevenirea accidentului vascular cerebral în studiile de fibrilaţie atrială. Ann Int Med 2003;138:831-8.

Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al: Transesophageal echocardiographic corelates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1998;31:1622-6.

Labovitz AJ, Bransford TL: Evoluţia rolului ecocardiografiei în managementul fibrilaţiei atriale. Am Heart J 2001; 141:518-27.

Gage BF, van Walraven C, Pearce L şi colab.: Selectarea pacienţilor cu fibrilaţie atrială pentru anticoagulare: stratificarea riscului de accident vascular cerebral la pacienţii care iau aspirină. Tiraj 2004; 110:2287-92.

van Walraven C, Hart RG, Singer DE şi colab.: Anticoagulante orale vs aspirina în fibrilaţia atrială nonvalvulară: metaanaliză individuală a pacientului. JAMA 2002;288:2441-8.

Cleland JG, Kaye GC: anticoagulare pe termen lung sau tratament antiagregant plachetar: s-a demonstrat că numai warfarina reduce riscul de accident vascular cerebral la pacienţii cu fibrilaţie atrială. BMJ 2001;323:233;discuţie 235-6.

Palareti G, Leali N, Coccheri S, şi colab: Complicaţii hemoragice ale tratamentului cu anticoagulant oral - o cohortă iniţială, studiu de colaborare prospectiv (ISCOAT). Lancet 1996; 348:423-8.

Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P: Sângerarea în timpul terapiei cu warfarină şi aspirină la pacienţii cu fibrilaţie atrială: Studiul AFASAK 2. Arch Int Med 1999;159:1322-8.

Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR: Scăderea intensităţii terapiei anticoagulante orale: Efecte asupra riscului de hemoragie şi tromboembolism. Arch Int Med 2004;164:668-73.

Johnston JA, Cluxton RJ, Jr., Heaton PC şi colab.: Predictori ai utilizării warfarinei în rândul pacienţilor Ohio Medicaid cu fibrilaţie atrială nonvalvulară cu debut nou. Arch Int Med 2003;163:1705-10.

Guo GBF, Chang HW, Chen MC, Yang CH: Subutilizarea terapiei anticoagulante în fibrilaţia atrială cronică. Jap Heart J 2001;42:55-65.

Cohen N, Almoznino-Sarafian D, Alon I şi colab.: Warfarina pentru prevenirea accidentului vascular cerebral încă subutilizată în fibrilaţia atrială: modele de omisiune. Stroke 2000;31:1217-22.

Khan IA: Asomare atrială: determinanţi şi mecanisme celulare. Am Heart J 2003;145:787-94.

Pollak A, Falk RH: Agravarea disfuncţiei atriale postcardioversiune de către sotalol. J Am Coll Cardiol 1995;25:665-671.

Klein AL, Murray RD, Grimm RA: Rolul cardioversiei ghidate de ecocardiografie transesofagiană a pacienţilor cu fibrilaţie atrială. J Am Coll Cardiol 2001;37:691-704.

Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al: Terapia antitrombotică în fibrilaţia atrială: A şaptea conferinţă ACCP privind terapia antitrombotică şi trombolitică. Chest 2004;126: Suppl 3;429S-456S.

Jasper SE, Lieber EA, Murray RD şi colab.: Impactul strategiei de cardioversie asupra capacităţii funcţionale la pacienţii cu fibrilaţie atrială: studiul Evaluarea cardioversiei folosind ecocardiografia transesofagiană (ACUTE). Am Heart J 2005;149:309-15.

Klein AL, Murray RD, Becker ER şi colab.: Analiza economică a unei abordări ghidate de ecocardiografie transesofagiană a cardioversiei pacienţilor cu fibrilaţie atrială: Datele economice ACUTE la opt săptămâni. J Am Coll Cardiol. 2004;43: 1217-24.

Asher CR, Klein AL, pentru studiul ACUTE. Ecocardiografia transesofagiană pentru a ghida cardioversia electrică în fibrilaţia atrială: Evaluarea cardioversiei folosind ecocardiografia transesofagiană. Cleveland Clin J Med 2002;69:713-8.

Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, Jr., şi colab.: Profilaxia farmacologică: liniile directoare ale Colegiului American al Medicilor în Piept pentru prevenirea şi gestionarea fibrilaţiei atriale postoperatorii după intervenţia chirurgicală cardiacă. Chest 2005;128: Suppl 2; 39S-47S.

Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K şi colab.: Profilaxia cu amiodarona reduce morbiditatea cardiovasculară majoră şi durata şederii după intervenţia chirurgicală cardiacă: o meta-analiză. Ann Int Med 2005;143:327-36.

Daoud EG, Strickberger SA, Man KC şi colab.: Amiodarona preoperatorie ca profilaxie împotriva fibrilaţiei atriale după intervenţia chirurgicală pe inimă. N Engl J Med 1997;337:1785-91.

Epstein AE, Alexander JC, Gutterman DD şi colab.: Anticoagulare: ghidurile Colegiului American al Medicilor în Piept pentru prevenirea şi gestionarea fibrilaţiei atriale postoperatorii după intervenţia chirurgicală cardiacă. Piept 2005;128:24S-27S.

Martinez EA, Epstein AE, Bass EB: Controlul farmacologic al frecvenţei ventriculare. Ghidurile Colegiului American al Medicilor Pieptelor pentru prevenirea şi gestionarea fibrilaţiei atriale postoperatorii după intervenţia chirurgicală cardiacă. Piept 2005;128:56S-60.

Albers GW, Diener HC, Frison L şi colab.: Ximelagatran vs. warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienţii cu fibrilaţie atrială nonvalvulară: un studiu randomizat. JAMA 2005;293:690-8.

Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB: Creşterea mortalităţii prin fibrilaţie atrială: Statele Unite, 1980-1998. Am J Epidemiol 2002;155:819-26.

Genetica aritmiilor moştenite

Silvia G. Priori şi Carlo Napolitano

CUPRINS CAPITOLUL

Căi funcţionale implicate în moştenire

Aritmii 502

Fenotipuri, prezentare clinică şi

Management 505

Concluzii 511

Tulburările aritmogene moştenite sunt boli cu transmitere genetică asociate cu o susceptibilitate crescută la aritmii cardiace la pacienţii cu inimi intacte structural. Ele se manifestă de obicei cu modele electrocardiografice deosebite, sincopă şi moarte subită la indivizi tineri, altfel sănătoşi. În aceste condiţii, există un numitor comun reprezentat de o anomalie genetică la una dintre numeroasele proteine care controlează excitabilitatea celulelor miocardice (Fig. 25-1).

În acest capitol, vom trece în revistă înţelegerea actuală a căilor moleculare şi a determinanţilor genetici care predispun la aritmii cardiace. De asemenea, vom rezuma principalele caracteristici clinice ale bolilor aritmogene moştenite şi rolul testării genetice în managementul şi stratificarea riscului.

CĂI FUNCŢIONALE IMPLICATE ÎN ARITMIILE MOŞTENITE

Curenţii de potasiu

Curenţii de potasiu participă la controlul repolarizării inimii umane şi determină potenţialul membranei de repaus. În ultimii 10 ani, au fost donate gene care codifică o gamă largă de subunităţi a canalelor K+ formatoare de pori şi subunităţi P accesorii, iar proprietăţile lor electrofiziologice au fost caracterizate prin exprimarea in vitro în sisteme heterologe.1 Ulterior, mutaţiile în unele dintre ele au fost legate de patogenia afecţiunii cardiace moştenite. Interesant este că fiecare boală este cauzată de mutaţii în gene diferite, iar mutaţii diferite în cadrul aceleiaşi gene au fost asociate cu fenotipuri distincte, ca în cazul sindroamelor „QT lung" şi „QT scurt". Acest scenariu complex este trecut în revistă în secţiunile următoare în care va fi discutat fiecare curent implicat în repolarizarea inimii, împreună cu bolile cauzate în prezenţa defectelor genetice care îi modifică comportamentul fiziologic.

Curentul redresorului lent întârziat (IKs) şi fenotipurile asociate

Genele KCNQ1 şi KCNE1 codifică subunitatea a(KvLQT1) şi P(MinK) a canalului de potasiu care conduce curentul IKs, componenta lentă a curentului redresor întârziat (IK). KvLQT1 este o proteină formată din şase segmente transmembranare care se tetramerizează în membrană pentru a constitui o unitate funcţională formatoare de pori numită subunitatea a a canalului

IKs. Această subunitate a se asambla cu două sau mai multe subunităţi minK, numite şi subunităţi P,2 pentru a recapitula canalul funcţional care conduce curentul IKs.

Mutaţiile genelor KCNQ1 şi KCNE1 au fost identificate la pacienţii care sunt afectaţi de sindromul QT lung (LQTS) (Tabelul 25-1) (http://www.fsm.it/cardmoc). Expresia in vitro a proteinelor mutante a sugerat că acestea au un rezultat funcţional comun4 reprezentat de o pierdere a funcţiei. Această activitate redusă a canalului este fie o consecinţă a haplo-insuficienţei, fie a unui efect negativ dominant. În bolile genetice care sunt transmise ca afecţiuni dominante, un „efect negativ dominant" este prezent ori de câte ori o proteină mutantă inhibă funcţia proteinei de tip sălbatic codificată de alela de tip sălbatic.5 Anomaliile funcţionale observate la pacienţii cu mutaţii ale genei KCNQ1 explică în mod adecvat fenotipul clinic: reducerea potasiului de extrudare, prelungirea procesului de mutaţie a canalului IKs, o prelungire a capacităţilor de mutare a canalului. de potenţial de acţiune celulară şi de interval QT care produce un substrat electric instabil predispunând la dezvoltarea tahicardiei şi fibrilaţiei ventriculare.

Interesant este că mutaţiile genelor KCNQ1 şi KCNE1 care duc la un „câştig de funcţie" reprezentat de un curent repolarizant crescut al IKs au fost identificate la pacienţii afectaţi de o boală numită „sindrom QT scurt" (SQTS) şi la pacienţii afectaţi de fibrilaţie atrială familială (FAF). În prezenţa mutaţiei câştigului funcţiei şi a unui exces de curent repolarizant al potasiului, potenţialul de acţiune cardiacă şi perioada refractară se scurtează în atrii şi în ventriculi, facilitând aritmiile reintrante6 (vezi Tabelul 25-1).

Curent de redresor cu întârziere rapidă (IKr) şi fenotipuri asociate

Genele KCNH2 şi KCNE2 codifică subunităţile a-(HERG) şi P-(MiRP) ale canalului de potasiu care conduc curentul IKr, componenta rapidă a redresorului cardiac întârziat. Proteina codificată KCNH2, HERG, este o proteină cu şase segmente transmembranare care formează homotetrameri în plasmalemă pentru a alcătui canalele funcţionale. The

A fost postulat rolul fiziologic al proteinei MIRP în recapitularea curentului7, deşi a fost raportată şi asamblarea MIRP cu alte canale de potasiu dependente de voltaj, cum ar fi KvLQT1.8

Pierderea mutaţiilor funcţiei în KCNH2 şi KCNE2 determină variantele LQT2 şi LQT6 ale sindromului QT lung (vezi Tabelul 25-1). Deşi LQT2 este a doua cea mai frecventă variantă a LQTS şi reprezintă 35% până la 40% dintre mutaţii (http://www.fsm.it/cardmoc), mutaţiile din gena KCNE27 sunt mai puţin frecvente (<1%) şi sunt asociate cu manifestări clinice uşoare. Mutaţiile KCNH2 găsite la pacienţii cu LQTS provoacă o reducere a curentului IKr (pierderea funcţiei).4 Câştig de funcţie Mutaţiile KCNH2 care determină o creştere a IKr au fost raportate la pacienţii cu SQTS9, în timp ce mutaţia KCNE2 care provoacă o mutaţie arginină-cisteină în poziţia 27 (R27C) (F) a fost raportată în fibrilaţia familială (AF). 2/28 de probe de familii cu FAF la care a fost efectuat un screening sistematic al genelor care codifică canalele ionice cardiace. Studiul funcţional a arătat că mutaţia a avut un efect de

creştere a funcţiei asupra canalului KCNQ1-KCNE2; Spre deosebire de mutaţiile KCNE2 asociate cu sindromul QT lung, acesta nu a modificat curentul KCNH2-KCNE2.

Curent de redresor interior (IK1) şi fenotipuri asociate

Canalele de potasiu cu rectificare interioară (Kir2.x) mediază în primul rând IK1 cardiac. Familia Kir include două canale de segment transmembranar care se coasamblează în membrană prin formarea de homo- sau heterotetrameri.10 Curentul IK1 joacă un rol important în repolarizarea în fază târzie şi în menţinerea potenţialului membranei de repaus. Dintre genele cunoscute care codifică Kir, doar codificarea KCNJ2 pentru Kir2.1 a fost asociată cu aritmii cardiace determinate genetic11,12 (http://www.fsm.it/cardmoc).

Mutaţiile KCNJ2 au fost identificate iniţial la pacienţii cu sindrom Andersen-Tawil,11 o boală multisistemică caracterizată prin paralizie periodică sensibilă la potasiu, ectopie ventriculară şi caracteristici dismorfice. Pacienţii cu sindrom Andersen prezintă un grad variabil de prelungire a intervalului QT şi, prin urmare, această tulburare este denumită şi LQT7. Au fost identificate mutaţii suplimentare KCNJ2 în familiile cu SQTS şi FAF.12,13 Analog cu ceea ce a fost descris anterior pentru mutaţiile proteinelor IKr şi IKs, mutaţiile KCNJ2 conduc, de asemenea, la fenotipuri diferite, deoarece pot provoca fie un câştig de funcţie, fie o pierdere a funcţiei. După cum era de aşteptat din fenotipul electrocardiografic, mutaţiile identificate la pacienţii cu LQT7 provoacă o pierdere a funcţiei, în timp ce cele identificate la pacienţii cu mutaţii SQTS şi FAF produc un câştig de funcţie (vezi Tabelul 25-1).

În general, datele experimentale demonstrează că trei curenţi majori de repolarizare sunt implicaţi în patogeneza sindroamelor aritmogene moştenite (IKs, IKr şi IK1). La nivel celular, toate pot găzdui atât pierderea, cât şi câştigul de mutaţii ale funcţiei, iar fenotipurile clinice asociate variază în consecinţă. Aceste descoperiri evidenţiază diversitatea genetică şi fenotipică remarcabilă a aritmiilor moştenite.

Curent de sodiu (INa)

Canalul cardiac de sodiu (Nav1.5), codificat de gena SCN5A, este o proteină transmembranară compusă din patru domenii omoloage (DI-DIV), fiecare conţinând şase segmente transmembranare (S1 la S6). Astfel, spre deosebire de canalele de potasiu, nu este nevoie de un ansamblu de subunităţi pentru a obţine o proteină care formează pori.

Patru tulburări aritmogene au fost legate de mutaţiile SCN5A. Trei dintre ele au un model de moştenire autosomal dominant (varianta LQT3 a sindromului QT lung14, sindromul Brugada [BrS],15 defectul progresiv de conducere cardiacă [CCD],16 iar al patrulea este moştenit ca sindrom de sinus bolnav autosomal recesiv [SSS]) (Tabelul 25-2).

Fenotipurile legate de SCN5A se datorează fie câştigului (LQT3) fie pierderii (BrS, CCD, SSS) a mutaţiilor funcţiei. Încă nu este clar de ce unele mutaţii ale pierderii funcţiei ale genei SCN5A cauzează CCD, în timp ce altele provoacă BrS: este, prin urmare, posibil ca fenotipul să fie rezultatul expresivităţii variabile a unei singure boli care se poate manifesta fie prin supradenivelarea segmentului ST în derivaţiile precordiale drepte, fie cu anomalii de

conducere. Înțelegerea a ceea ce mediază manifestarea fenotipică predominantă este încă neclară.

Curentul de calciu (ICa) şi manipularea calciului intracelular

Intrarea calciului prin canalele plasmalemale voltaj-dependice (curent ICa) este determinantul major al duratei platoului potenţialului de acţiune cardiacă. Prezenţa unui curent normal de Ca2+ în interior este critică pentru a asigura mobilizarea rapidă a Ca2+ din depozitele reticulului sarcoplasmatic, care declanşează activarea proteinei contractile – aşa-numita „eliberare de calciu indusă de calciu" (CICR) (vezi Fig. 25-1).

Din 2001, studiile genetice moleculare au legat mutaţiile proteinelor cheie responsabile de reglarea calciului intracelular cu două forme de aritmii moştenite, şi anume sindromul Timothy şi tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (Tabelul 25-3).

Sindromul Timothy (TS), numit şi LQT8, este o variantă severă a sindromului QT lung, care se prezintă cu prelungire a intervalului QT şi sindactilie cutanată a mâinilor şi picioarelor. Într-un studiu realizat de Splawski şi colegii săi,17 o mutaţie missense a genei CACNAlc, care codifică canalul de calciu de tip L (Cav1.2), a fost identificată cu 13 probe TS. Interesant, toţi pacienţii s-au prezentat cu aceeaşi substituţie unică de aminoacid (G403R) şi toţi, cu excepţia unuia (un caz de mozaicism parental), au fost cazuri sporadice. Canalele mutante Cav1.2-G403R exprimate heterolog au dus la o pierdere aproape completă a dependenţei de tensiune a inactivării canalului, cu o creştere consecutivă a curentului intern de calciu. Prin urmare, efectul net al defectului sindromului Timothy este acela de câştig de funcţie a canalului de calciu determinând, la nivel cardiac, o durată crescută a potenţialului de acţiune.17 Până în prezent, nu a existat nicio boală asociată cu mutaţii de pierdere a funcţiei ale genei CACNAlc.

Un alt element cheie în procesul CICR este controlul eliberării de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic ca răspuns la intrarea calciului din spaţiul extracelular în timpul fazei de platou a potenţialului de acţiune. Mai multe proteine sunt implicate în acest proces, iar două dintre ele au fost asociate cu varianta autozomal dominantă şi autosomal recesivă a tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminergice (CPVT). CPVT. Rolul acestei gene a fost ulterior confirmat de alţii.20,21 Câteva luni mai târziu, Lahat şi colegii22 au furnizat dovezile care leagă CASQ2, gena calsequestrinei cardiace, de varianta autosomal recesivă a CPVT. CASQ2 serveşte ca o proteină majoră de legare a Ca2+ localizată în cisternele terminale ale SR şi cooperează cu controlul procesului de eliberare a calciului din SR. Studiile de expresie in vitro ale mutantului RyR2 sunt de acord indicând faptul că

mutaţiile RyR2 provoacă o „scurgere" de Ca2+ din SR în condiţia activării simpatice (catecolamine).23-25 Autorii au dezvoltat un şoarece mutant RyR2 knock-in care prezintă aritmiile tipice CPVT,26 susţinând astfel rolul activităţii declanşate ca mecanism celular al aritmiilor.

Un studiu experimental a arătat că o calsequestrină defectuoasă afectează funcţiile de stocare şi eliberare a SR Ca2+ printr-o capacitate redusă de tamponare a Ca2+ şi a sugerat

că, similar cu CPVT asociată cu RyR2, activitatea declanşată este mecanismul aritmogen celular.27

Iniţial, se credea că bolile aritmogene moştenite implică doar canalele ionice plasmalemale. Identificarea mutaţiilor RyR2 şi CASQ2 în CPVT a oferit dovezi că chiar şi proteinele intracelulare pot provoca excitabilitate cardiacă anormală într-o inimă normală din punct de vedere structural. Un alt exemplu este reprezentat de varianta LQT4 a LQTS recent legată de gena ANK2.28 ANK2 codifică pentru o proteină intracelulară (Ankyrin) care reglează localizarea intracelulară adecvată a canalelor ionice plasmalemmale (canal de calciu, canal de sodiu, schimbător sodiu/calciu), canalele reticulului sarcoplasmatic (receptorul de trifosfat de rianodină, receptorul de molecule2 din inozile). din punct de vedere clinic, LQT4 este o afecţiune neobişnuită caracterizată prin prelungirea intervalului QT, bradicardie sinusală, fibrilaţie atrială paroxistică cu unde T polifazice - dar puţinele cazuri raportate până acum nu permit o descriere detaliată a fenotipului legat de ANK2.

Luate în ansamblu, datele disponibile descriu complexitatea căilor care stau la baza bolilor aritmogene moştenite (Fig. 25-2). Deşi numitorul comun al acestor boli este vulnerabilitatea la aritmiile ventriculare maligne şi moartea subită la subiecţii tineri cu o inimă intactă structural, ele diferă profund în ceea ce priveşte patogeneza şi fenotipul clinic. Dovada că toate canalele plasmalemale de până acum asociate cu aritmii moştenite pot

FENOTIPURI, PREZENTARE CLINICĂ ŞI MANAGEMENT

Deşi genetica moleculară a dezvăluit patogeneza mai multor sindroame aritmice moştenite, cu excepţia LQTS, există încă o lipsă de cunoştinţe care împiedică aplicabilitatea deplină a geneticii la managementul clinic. Acest decalaj se datorează în principal lipsei unor cohorte mari de pacienţi cu mutaţii cunoscute care să permită stratificarea riscului şi terapia bazată pe genotip. În paragrafele următoare, vom rezuma principalele caracteristici fenotipice ale celor mai importante boli aritmogene moştenite şi vom sublinia relevanţa geneticii pentru managementul clinic.

Sindromul QT lung

Prezentarea clinică şi modularea acesteia după genotip

Sindromul QT lung (LQTS) se caracterizează printr-un grad variabil de prelungire a intervalului QT şi o susceptibilitate crescută la aritmii ventriculare care pun viaţa în pericol în absenţa anomaliilor structurale ale inimii. Vârsta medie la debutul simptomelor (sincopă sau moarte subită) este de 12 ani, iar un debut mai precoce al manifestărilor clinice este un indicator al prognosticului advers.29 Diagnosticul LQTS se bazează pe ECG: trebuie luată în considerare măsurarea intervalului QT corectat pentru frecvenţa cardiacă şi morfologia undei ST-T. Deoarece intervalul QT este modulat în funcţie de sex, limitele diferenţiale trebuie luate în considerare după pubertate: QTc nu trebuie să depăşească 440 msec la bărbaţi şi 460 msec la femei.30

Figura 25-2 Clasificarea bolilor aritmogene moştenite în funcţie de căile funcţionale. Sunt identificate trei clase majore de proteine: canale ionice transmembranare (TM), proteine de manipulare a calciului intracelular şi proteine de ancorare. Dreptunghiurile roz deschis reprezintă boli cauzate de pierderea mutaţiilor funcţiei, în timp ce dreptunghiurile albe reprezintă câştigul mutaţiilor funcţiei. Liniile continue şi liniile punctate descriu tulburări autosomal dominante şi, respectiv, autosomal recesive. „Fenotipurile mixte" (de exemplu, BrS + LQT) sunt cauzate de anomalii biofizice complexe ale curentului de sodiu (INa) (http://www.fsm.it/cardmoc). Pentru abrevieri, vezi text şi tabele. (Modificat de Priori SG: Herited arhythmogenic diseases: The complexity beyond mononic Res disorders. Cirgenic Res disorders. 2004;94:140-5.)

Evaluarea QTc este cel mai important pas pentru diagnosticul LQTS; cu toate acestea, anomaliile morfologice ale undei ST-T sunt adesea evidente în LQTS şi pot sprijini diagnosticul clinic. Informaţii suplimentare asupra morfologiei modelului ST-T în LQTS pot fi obţinute atunci când prezentarea ECG este luată în considerare în lumina fondului genetic. Într-adevăr, a fost raportată distingerea tiparelor de repolarizare specifice genotipului.31,32 Deşi nu este un surogat pentru testarea genetică, evaluarea morfologică ECG poate fi importantă în definirea strategiei de genotipizare cu un avantaj faţă de timpul de turnaround al analizei (Fig. 25-3).

Debutul TV polimorfă rapidă (torsades de pointes) stă la baza sincopei în LQTS.33 În funcţie de substratul genetic, factorii declanşatori ai evenimentelor cardiace pot varia: pacienţii cu LQT1 au 90% din evenimentele letale în timpul stresului fizic sau emoţional; Pacienţii cu LQT2 prezintă un risc mai mare de evenimente letale în timpul excitării sau stimulării emoţionale (49%); Pacienţii cu LQT3 îşi prezintă majoritatea evenimentelor (64%) în repaus sau în timpul somnului şi doar 4% în timpul efortului34. În plus, evenimentele legate de înot sunt frecvente în rândul LQT1, în timp ce un stimul acustic este un declanşator specific pentru LQT2.35,36.

Istoria naturală şi stratificarea riscurilor

Evoluţiile în genetica moleculară au permis integrarea variabilelor clinice tradiţionale (evaluarea electrocardiografică, istoricul personal şi familial al evenimentelor cardiace) cu informaţiile genotipului pentru a ajunge la scheme de stratificare a riscului aplicabile clinic bazate pe istoria naturală. Studiile de epidemiologie moleculară37-39 arată că variantele LQT1, LQT2 şi LQT3 reprezintă aproximativ 95% dintre pacienţii genotipaţi, în timp ce celelalte variante sunt rare (<5%). Astfel, corelaţiile genotip-fenotip au fost efectuate în principal pe aceste trei subtipuri.

Evaluarea istoriei naturale a LQTS pe un grup foarte mare de pacienţi cu genotip cunoscut a fost efectuată în 2003 de către Priori şi colegii săi într-o cohortă de 647 de pacienţi LQTS din 193 de familii.40 Prin combinarea distribuţiei QTc şi a genotipului, s-a demonstrat că printre pacienţii LQT1 şi LQT2, cei cu un quartile QT superior (50) Creşterea riscului de 5,3 şi, respectiv, de 8,4 ori, comparativ cu cele din primul quartil. Cu toate acestea, LQT1 a arătat o supravieţuire fără evenimente cumulativă mai scăzută faţă de LQT2 şi LQT3.40 Sexul a avut un efect diferit în funcţie de genotipuri. Nu a avut nicio influenţă în rândul pacienţilor cu LQT1, în timp ce un risc mai mare a fost prezent pentru femeile LQT2 şi bărbaţii LQT3. De asemenea, s-a observat că procentul de pacienţi afectaţi genetic cu un interval QT normal ("purtători de mutaţii silentioase") a diferit izbitor între genotipuri, fiind mult mai frecvent (P < 0,001) în rândul LQT1 (36%) decât LQT2 (19%) şi LQT3 (10%).

În grupuri mai mici de pacienţi, s-a sugerat că stratificarea riscului poate fi mai rafinată atunci când se ia în considerare şi locaţia unei mutaţii. În 2002, Moss şi colegii41 au studiat 201 de pacienţi LQT2 şi au arătat că indivizii cu mutaţii în regiunea porilor erau expuşi unui risc mai mare.

a sugerat că mutaţiile localizate la capătul carboxi al genei KCNQ1 au fost asociate cu un fenotip clinic uşor, dar aceste date nu au fost confirmate ulterior.42,43 În general, datele privind stratificarea riscului specific localizării necesită investigaţii suplimentare înainte de a ajunge la o aplicabilitate clinică completă.

Terapie

Pilonul terapiei LQTS este administrarea unui P-blocant44, care este indicat pentru toţi pacienţii cu LQTS evident, cu sau fără antecedente de sincopă. Un cardioverter-defibrilator (ICD) implantabil plus blocarea P este indicat pentru prevenirea secundară la pacienţii cu stop cardiac avortat şi pentru cei care se confruntă cu un eveniment cardiac recurent în timpul terapiei.45

Într-un studiu efectuat la pacienţii cu LQTS cu genotip cunoscut, am demonstrat că genotipul are o influenţă semnificativă asupra eficacităţii terapiei.29 Într-adevăr, P-blocantele sunt semnificativ mai eficienţi în rândul pacienţilor LQT1 în comparaţie cu pacienţii cu LQT2 (HR versus LQT1 2,81; IC 95%: 1,50 până la 5,27, LQT1; 95% CI: 2,45 până la 8,03). Pe lângă genotip, predictori independenţi suplimentari ai recurenţei evenimentelor cardiace în timpul terapiei au fost prezenţa unui prim eveniment cardiac înainte de terapie în copilăria timpurie (<7 ani) şi un interval QTc > 500 msec. Aceste date sugerează că pacienţii cu LQT2 şi LQT3 cu un interval QTc > 500 msec prezintă un risc ridicat de evenimente în ciuda terapiei active cu blocante P. Pentru aceste persoane, implantarea ICD ar putea fi luată în considerare pentru prevenirea primară.

O altă problemă relevantă din punct de vedere clinic, care a apărut progresiv după descoperirea genelor LQTS este cea a purtătorilor mutaţiilor silenţioase. Aceşti indivizi, care reprezintă aproximativ 30% din toţi pacienţii cu LQTS genotipaţi, în ciuda unui interval QT normal, prezintă încă un risc de 10% pentru evenimente cardiace înainte de vârsta de 40.40

Astfel, utilizarea terapiei profilactice cu P-blocante ar trebui luată în considerare pentru aceşti indivizi.

Rolul testării genetice

Screening-ul celor cinci gene LQTS (KCNQ1, KCNE1, KCNE2, KCNH2, SCN5A) permite identificarea defectului genetic la 60% până la 70%37,39,46 dintre indivizii afectaţi clinic. Cu toate acestea, deoarece nu au fost descoperite toate genele pentru LQTS, lipsa identificării unui defect genetic nu poate exclude prezenţa bolii. Screening-ul membrilor de familie ai unui proband genotipizat permite diagnosticul presimptomatic şi permite definirea stării clinice (afectat versus neafectat) în cazurile limită.

De o relevanţă majoră şi oarecum unică pentru LQTS, este faptul că identificarea defectului genetic contribuie la stratificarea riscului, selecţia terapiei şi prevenirea factorilor care precipită aritmiile (Tabelul 25-4). Într-adevăr, cele mai recente date de corelare genotip-fenotip29 arată că P-blocantele oferă o protecţie satisfăcătoare împotriva evenimentelor cardiace în rândul pacienţilor cu LQT1 (mutaţii KCNQ1), în timp ce LQT2 şi LQT3 (mutaţiile KCNH2 şi, respectiv, SCN5A) păstrează un risc semnificativ de evenimente cardiace (23% dintre LQT2 şi LQT32%). Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că genotipul este un predictor independent al evenimentelor în terapie împreună cu durata intervalului QT şi apariţia unui prim eveniment în copilăria timpurie (<7 ani).29 Astfel, implantarea profilactică a ICD a fost sugerată pentru pacienţii LQT2 şi LQT3 cu QTc > 500 msec şi antecedente de evenimente timpurii. Aceste date subliniază în mod clar relevanţa genotipării în LQTS. Dezvoltarea de noi strategii pentru a face testarea genetică disponibilă pe scară largă este, prin urmare, foarte recomandabilă.46

Sindromul QT scurt

Prezentare clinică şi istorie naturală

Sindromul QT scurt este o nouă entitate clinică care este asociată cu moartea cardiacă subită, sincopa şi/sau fibrilaţia atrială. Primul raport al unei afecţiuni clinice caracterizată prin repolarizare anormal de scurtă a fost făcut de Gussak şi asociaţii în 2000.47 Ei au descris doi fraţi şi mama lor care au prezentat un interval QT persistent scurt (260 până la 275 msec) şi un model de undă T de tip hiperkaliem specific pe ECG de repaus. Câteva cazuri suplimentare neînrudite (<20) au fost raportate ulterior.6

Ca şi în cazul majorităţii bolilor aritmogene moştenite, SQTS se caracterizează, de asemenea, prin absenţa bolilor cardiace structurale şi prin istoric familial de moarte subită cardiacă în aproximativ 40% din cazuri.6 Datele disponibile sugerează o rată generală ridicată a mortalităţii în absenţa unui declanşator specific pentru evenimente cardiace. Trebuie remarcat, totuşi, că primele familii afectate de o boală nou descrisă tind să aibă forma mai malignă a afecţiunii şi acest lucru poate duce la o supraestimare a severităţii bolii. Prin urmare, poate fi încă prea devreme pentru a trage concluzii cu privire la incidenţa morţii subite cardiace la pacienţii cu diagnosticul de SQTS. Numărul scăzut de pacienţi raportat până acum împiedică, de asemenea, definirea prevalenţei şi corelarea genotip-fenotip.

O problemă importantă, încă dezbătută în SQTS, este limita QT pentru stabilirea diagnosticului. Pacienţii iniţiali raportaţi de Gussak47 au avut un interval QT de 260 până la 275 msec. În 2003, Gaita şi asociaţii48 au raportat două familii cu SQTS şi au arătat că toţi pacienţii afectaţi aveau un QTc < 300 msec cu un interval QT <280 msec. Cu toate acestea, am raportat o nouă formă de sindrom QT scurt la pacienţii cu un QTc de până la 320 msec lungime.12 Observaţia obţinută în sindromul QT lung a arătat o suprapunere considerabilă a valorilor QTc între indivizii normali şi pacienţii afectaţi genetic cu QTc normal (aproximativ 30% din totalul LQTS) şi, de asemenea, a prezentat ideea că aceeaşi zonă QpTc şi normală ar putea avea loc la nivelul normal. Pacienţii cu SQTS. Extrapolăm din aceste date că SQTS nu poate fi exclus la pacienţii cu QTc sau QT între 300 şi 320 msec.

Terapie

Niciun tratament eficient nu a fost identificat până acum, iar lipsa unor markeri robusti de risc poate sugera utilizarea ICD atât pentru prevenirea secundară, cât şi pentru prevenirea primară a morţii subite cardiace. Cu toate acestea, este necesară o programare atentă a dispozitivului deoarece au fost raportate descărcări inadecvate de ICD din cauza supradetecţiei undei T.6,49.

Pe baza dovezilor că SQTS este cauzată de un exces de curent repolarizant exterior, a fost luată în considerare utilizarea blocanţilor canalelor de potasiu. În mod specific, s-au făcut încercări de a contracara efectul mutaţiilor KCNH2 folosind sotalol, ibutilidă şi chinidină.50 Numai acest din urmă compus a fost eficient în prelungirea intervalului QT la grupul mic de pacienţi cu SQTS care au primit această terapie. Într-adevăr, Brugada şi colegii9 au demonstrat că defectul SQTS-KCNH2 reduce afinitatea unui blocant IKr mai specific, cum ar fi sotalolul, pentru canalul mutant.

Rolul testării genetice

Trei gene asociate cu SQTS au fost scoase la iveală într-un interval de doar 5 ani, dar aplicabilitatea clinică a testelor genetice este încă limitată. Doar o mână de familii au fost genotipizate; prin urmare, prevalenţa relativă a celor trei variante şi corelaţia genotip-fenotip este încă necunoscută. Astfel, utilitatea testării genetice este încă limitată, deşi este recomandabilă pentru diagnosticarea precoce a indivizilor asimptomatici din cauza malignităţii bolii (vezi Tabelul 25-4).

Sindromul Brugada

Prezentare clinică

Sindromul Brugada (BrS) se caracterizează clinic prin modificări ECG deosebite (denivelarea segmentului ST în derivaţiile V1-V3 şi blocul de ramur drept complet sau incomplet) şi risc de moarte subită cardiacă ca urmare a debutului TV polimorfă rapidă şi fibrilaţie ventriculară.

Diagnosticul BrS poate fi complicat de natura tranzitorie a anomaliilor ECG.53-56 Testarea provocatoare cu administrarea intravenoasă de blocanţi ai canalelor de sodiu (flecainidă 2 mg/kg sau ajmalină 1 mg/kg) (Fig. 25-4), poate ajuta la demascarea anomaliilor ECG în cazurile suspectate, dar sensibilitatea sa este încă nedefinită575. Denivelarea ST în BrS a fost, de asemenea, un subiect de dezbatere în ultimii ani, iar criteriile au fost modificate de-a lungul timpului. În rapoartele anterioare, diagnosticul de BrS a fost luat în considerare atât în prezenţa unui model ECG de tip „coved" cât şi a unui model „saddle-back". În 2005, criterii mai restrictive au fost introduse într-un document de consens61 în care prezenţa unui ECG de tip coved nu a fost considerată suficientă pentru diagnostic în absenţa unor criterii suplimentare – cum ar fi inductibilitatea stimularii electrice programate (PES) şi aritmiile ventriculare (sincopă sau stop cardiac). Cu toate acestea, această definiţie este pusă sub semnul întrebării de rezultatele analizei genetice care arată că purtătorii de mutaţii cu pierdere a funcţiei pot avea un ECG cu şea înapoi şi pot rămâne asimptomatici sau pot să nu fie inductibili la PES.59

Stratificarea şi terapia riscurilor de istorie naturală

Manifestările clinice ale BrS includ sincopa şi stopul cardiac, care apar de obicei în deceniile a treia şi a patra ale

Figura 25-4 ECG în sindromul Brugada (BrS). Derivaţiile precordiale drepte V1-V3 la un pacient cu sindrom Brugada înregistrat la momentul iniţial şi după provocarea farmacologică cu flecainidă intravenoasă. La momentul iniţial, (panoul din dreapta) blocul de ramură drept incomplet şi supradenivelarea ST (mai clar vizibilă în V3) cu o morfologie „în spate" sunt evidente. După administrarea medicamentului, supradenivelarea ST este crescută > 2 mm cu conversia la o morfologie de tip „coved".

viaţă şi, de obicei, în repaus sau în timpul somnului. În ciuda rapoartelor iniţiale care sugerează o incidenţă foarte mare a evenimentelor letale,62 acum este evident că majoritatea pacienţilor cu BrS sunt probabil să rămână asimptomatici.63-66 Imaginea de ansamblu sugerează că aproximativ 20% dintre pacienţii cu BrS au cel puţin un eveniment cardiac pe parcursul vieţii. Deoarece o terapie farmacologică eficientă nu a fost încă identificată şi pentru că singura strategie eficientă de prevenire a morţii subite este implantarea ICD, stratificarea riscului devine o problemă primară pentru managementul clinic.

Deşi utilizarea unui ICD pentru prevenirea secundară a unui stop cardiac avortat este clar indicată, strategia corectă de identificare a pacienţilor la care un ICD este indicat pentru

prevenirea primară este încă dezbătută. Decizia ar trebui să se bazeze pe o cuantificare fiabilă a riscului. În 2002, am arătat că prezența unei supradenivelări spontane a segmentului ST în derivațiile Vj, V2 și/sau V3, mai ales atunci când este asociată cu antecedente de sincopă, a fost unul dintre cei mai robusti indicatori ai riscului de evenimente cardiace.64 Acest concept a fost ulterior confirmat de alți investigatori.65 Pe de altă parte, indicațiile ICD pentru pacienții cu simptomatologia rămân controversate. Acest grup de pacienți are un risc relativ scăzut de evenimente cardiace. Am raportat că j4% dintre pacienți au experimentat un eveniment care pune viața în pericol de la naștere până la vârsta de 40,64 și această imagine a fost confirmată mai recent de alți autori care au raportat o rată de jj% a morții subite avortate la 2j2 pacienți cu o vârstă medie la diagnosticare de 44 de ani. reproductibilitatea pe termen lung a PES este nesatisfăcătoare68,69; numărul necesar de tratat (NNT = 20) pentru utilizarea ICD este mare59; iar datele dintr-un studiu italian64 și dintr-un studiu german67 nu au confirmat concluzia lui Brugada și a asociaților65 cu privire la valoarea predictivă bună a PES. În general, aceste date nu susțin utilizarea PES pentru stratificarea riscului la pacienții asimptomatici Brugada, lăsând deschisă problema identificării unui marker de stratificare a riscului mai robust pentru acest subgrup de pacienți.

Chinidina orală a fost propusă ca terapie specifică genelor pentru pacienții cu BrS, pe ipoteza că ar putea reduce dispersia transmurală a repolarizării ventriculare.70 Datele clinice disponibile arată că chinidina previne inducibilitatea aritmiei la PES la până la 76% dintre pacienții cu BrS7j-73 și sugerează un efect pozitiv de prevenire a aritmiei spontane pe termen lung27. Din păcate, o incidență ridicată a reacțiilor adverse GI poate reduce complianța pacientului (vezi capitolul 21).71 Aceste date sunt în mod clar insuficiente pentru a propune chinidina ca tratament de rutină pentru BrS. Cu toate acestea, acest medicament ar trebui luat în considerare pentru a reduce numărul de descărcări ICD la pacienții foarte simptomatici cu recidive frecvente.

Rolul testării genetice

Doar gena SCN5A a fost asociată până acum cu BrS și doar 15% până la 20% dintre pacienți prezintă mutații în această genă.63 Deoarece boala se manifestă la vârsta adultă și se caracterizează prin penetranță incompletă (adică prezența purtătorilor de mutații fără fenotip clinic),63,64 valoarea analizei genetice pentru consilierea reproductivă este mai mică decât în alte aritmii genetice. Analiza genetică este utilă la purtătorii de mutații nepenetranți și la membrii familiei probelor genotipați pentru a le monitoriza pentru a detecta semnele precoce de manifestare a bolii, dar, în prezent, nu este utilă pentru stratificarea riscului (vezi Tabelul 25-4).59

Defecte progresive de conducere și „sindroame suprapuse”

Prezentare clinică și istorie naturală

Defectul de conducere cardiacă (CCD) reprezintă cauza majoră pentru implantarea stimulatorului cardiac în lume și una dintre cele mai frecvente tulburări ale inimii. Boala

este de obicei progresivă şi se caracterizează printr-o încetinire a conducerii electrice prin sistemul His-Purkinje, care se poate manifesta la suprafaţa ECG cu o prelungire a intervalului PR şi o lărgire a QRS. Blocul atrioventricular complet poate apărea cu posibila consecinţă a sincopei şi a morţii subite. În unele cazuri, CCD progresiv este asociat cu alte manifestări cardiace (de exemplu, cardiomiopatie dilatată) şi extracardiace (de exemplu, distrofie musculară).

Au fost raportate cazuri familiale de CCD progresiv izolat cu un model de transmitere autozomal dominant, iar studiile de legătură au evidenţiat un locus al bolii pe cromozomul 19 (19q13.2-q13.3). Nicio genă nu a fost identificată până acum la acest locus74, dar în 1999 Schott şi colegii16 au raportat mutaţii ale genei SCN5A care se segregă cu CCD într-un mod autosomal dominant în două familii. Această descoperire a demonstrat că o mutaţie cu pierderea funcţiei într-un canal ionic transmembranar poate fi responsabilă pentru un defect de conducere a impulsurilor în inimă. Mutaţii suplimentare au fost raportate ulterior de către alte grupuri (http://www.fsm.it/cardmoc). Interesant este că unele mutaţii CCD-SCN5A pot provoca, de asemenea, fenotipuri mai complexe care se suprapun cu sindromul Brugada şi LQT3.4 În ciuda faptului că astfel de constatări sunt relevante pentru înţelegerea patofiziologiei unor cazuri de CCD, istoria naturală, răspunsul la terapie şi schemele de stratificare a riscului sunt încă slab caracterizate din cauza numărului scăzut de pacienţi genotipaţi până acum.

Rolul testării genetice

Randamentul screening-ului SCN5A la pacienţii cu CCD este încă necunoscut; prin urmare, testarea genetică este utilă pentru diagnosticul presimptomatic şi evaluarea riscului reproductiv, dar nu pentru stratificarea riscului şi terapie (vezi Tabelul 25-4).

Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică

Prezentare clinică

Tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (CPVT) este o tulburare aritmică care se caracterizează clinic prin tahicardie ventriculară, sincopă şi moarte subită – care apare atât în cazuri familiale, cât şi în cazuri sporadice.75 Sunt de asemenea prezente trei trăsături distinctive75 (1) relaţie directă între activarea adrenergică (fizică) şi stresul cardiac sau emoţional; (2) model tipic de tahicardie ventriculară (TV) bidirecţională, cu o electrocardiogramă de repaus neremarcabilă (fig. 25-5); şi (3) o inimă normală din punct de vedere structural.

Activitatea fizică sau emoţiile acute sunt declanşatorii specifici pentru aritmii în rândul pacienţilor cu CPVT. Debutul aritmiilor ventriculare este de obicei reproductibil în termeni de ritm cardiac de debut (120 până la 130 de bătăi pe minut) şi morfologie (alternarea axei QRS de 180 de grade pe o bază bătăi la bătăi - aşa-numita „tahicardie ventriculară bidirecţională"). În unele cazuri, totuşi, poate fi observată TV polimorfă fără un vector alternan QRS „stabil".21,76.

Istoria naturală şi stratificarea riscurilor

CPVT se manifestă de obicei cu sincopă declanşată de efort sau emoţie acută, deşi moartea subită cardiacă poate fi prima manifestare în unele familii.21 Simptomele se manifestă adesea în timpul copilăriei cu o vârstă medie la primul eveniment de 8 ani şi aproximativ 30% din familii prezintă antecedente de una sau mai multe decese subite premature care apar de obicei în timpul copilăriei, chiar dacă apar, de asemenea, după vârste ulterioare, 727272. starea clinica, asa cum este subliniata de

Figura 25-5 ECG în tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică (CPVT). A, arată derivaţiile membrelor (D1-D3) ale unui pacient cu CPVT. Nu pot fi observate anomalii majore. Acelaşi pacient în timpul testului de efort (B) a dezvoltat modelul tipic de tahicardie ventriculară bidirecţională cu complexe QRS pozitive şi negative alternând pe o bază de bătăi la bătăi.

date din registrul nostru, inclusiv cea mai mare cohortă de pacienţi cu CPVT disponibilă: în absenţa terapiei adecvate, >70% dintre pacienti experimentează sincopă sau stop cardiac avortat înainte de vârsta de 40 de ani.78

Cantitatea de date clinice şi genetice disponibile până în prezent nu permite stabilirea unor corelaţii robuste genotip-fenotip şi algoritmi de stratificare a riscului. Pacienţii cu CPVT nu sunt de obicei inductibili la PES, făcându-l inadecvat pentru management şi stratificarea riscului.21,77 Dovezile preliminare arată că pacienţii cu mutaţie RyR2 au evenimente la o vârstă mai mică decât pacienţii cu CPVT negenotipată şi că sexul masculin este un factor de risc pentru sincopă în RyR2-CPVT (risc relativ = 4.2-2-2 şi prezentarea clinică RyR2). CPVT este similară, deşi s-a sugerat că CASQ2-CPVT se manifestă cel mai adesea cu tahicardie ventriculară polimorfă în loc de bidirecţională22,79.

Terapie

Tratamentul antiadrenergic cu P-blocante (în clinica noastră pacienţilor li se administrează cel mai adesea nadolol 1,5 până la 2,5 mg/kg/zi) este piatra de temelie a terapiei pentru pacienţii cu TVPC. Tratamentul cronic poate preveni recidivele sincopei la mulţi pacienţi21,77, deşi pentru aproximativ 40% dintre aceştia, controlul aritmiei este nesatisfăcător. În astfel de cazuri, utilizarea unui ICD este indicată datorită dovezilor disponibile

arată intervenţii adecvate ale dispozitivului la jumătate dintre pacienţii implantaţi — în ciuda terapiei antiadrenergice.21

Rolul testării genetice

Screeningul celor două gene (RyR2 şi CASQ2) asociate cu formele autosomal dominante şi autosomal recesive ale CPVT permite identificarea mutaţiilor la 70% dintre pacienţi.18,78 Chiar dacă doar două gene sunt responsabile pentru majoritatea cazurilor de CPVT, analiza genetică a acestei boli este complicată de faptul că RyR2 este una dintre cele mai mari gene ale genului uman. Prin urmare, timpul de răspuns şi disponibilitatea testelor sunt încă departe de a fi ideale. Cu toate acestea, deoarece diagnosticul clinic al CPVT este destul de evaziv şi pentru că ECG nu este remarcabil, analiza genetică poate deveni extrem de utilă pentru stabilirea diagnosticului. Acest lucru este deosebit de important deoarece CPVT este o boală foarte malignă dacă este lăsată netratată. Dimpotrivă, odată diagnosticată şi implementat tratamentul adecvat, prognosticul pacientului se îmbunătăţeşte substanţial. Diagnosticul presimptomatic, diagnosticul la purtătorii muţi şi consilierea reproductivă sunt beneficii suplimentare importante ale analizei genetice de succes (vezi Tabelul 25-4).

CONCLUZII

Canalele ionice transmembranare şi intracelulare şi transportatorii au fost implicaţi în aritmii cardiace şi moarte subită. Genetica moleculară a relevat un nivel ridicat de eterogenitate genetică şi funcţională, iar aceeaşi proteină poate genera o varietate de fenotipuri clinice aparent neînrudite (uneori opuse), în funcţie de consecinţele funcţionale specifice ale mutaţiilor unice (vezi Fig. 25-2). În ciuda acestei complexităţi, înţelegerea noastră a fiziologiei şi fiziopatologiei cardiace s-a îmbunătăţit substanţial în ultimul deceniu. Traducerea în beneficii clinice este, din nou, un proces complex care a obţinut doar recent un succes parţial cu algoritmi de management din ce în ce mai informativ derivaţi din corelaţiile genotip-fenotip. În anii următori, acest proces va duce la dezvoltarea unor abordări individualizate pentru prevenirea şi terapia aritmiilor cardiace şi a morţii subite.

Referințe

Pourrier M, Schram G, Nattel S: Proprietăți, expresie şi roluri potenţiale ale subunităţilor accesorii canalului K+ cardiac: MinK, MiRPs, KChIP şi KChAP. J Membr.Biol 2003;194: 141-52.

Wang W, Xia J, Kass RS: proteine de fuziune MinK-KvLQT1, dovezi pentru stoichiometriile multiple ale canalului IsK asamblat. J Biol Chem 1998;273:34069-74.

Barhanin J, Lesage F, Guillemare E şi colab.: Proteinele K(V)LQT1 şi lsK (minK) se asociază pentru a forma curentul de potasiu cardiac I(Ks). Nature 1996;384:78-80.

Priori SG, Rivolta I, Napolitano C: Genetica QT lung, Brugada şi alte Channelopathies. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, ed. a 4-a. Philadelphia, Elsevier, 2003, pp. 462-70.

Keating MT, Sanguinetti MC: Mecanismele moleculare şi celulare ale aritmiilor cardiace. Cell 2001;104: 569-80.

Schimpf R, Wolpert C, Gaita F şi colab.: sindrom QT scurt. Cardiovasc Res 2005;67:357-66.

Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al: MiRP1 formează canale de potasiu IKr cu HERG şi este asociat cu aritmia cardiacă. Cell 1999;97:175-87.

Yang G, Xia M, Jin Q şi colab.: Identificarea unei mutaţii de creştere a funcţiei KCNE2 la pacienţii cu fibrilaţie atrială familială. Am J Hum Genet 2004;75: 899-905.

Brugada R, Hong K, Dumaine R şi colab: Moarte subită asociată cu sindromul QT scurt legat de mutaţii în HERG. Tiraj 2004;109:30-5.

Dhamoon AS, Pandit SV, Sarmast F şi colab: Proprietăţile unice Kir2.x determină diferenţele regionale şi de specie în curentul K+ al redresorului cardiac. Circ Res 2004;94: 1332-9.

Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al: Mutaţiile în Kir2.1 cauzează fenotipurile electrice de dezvoltare şi episodice ale sindromului Andersen. Cell 2001;105: 511-9.

Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al: O formă nouă de sindrom QT scurt (SQT3) este cauzată de o mutaţie a genei KCNJ2. CircRes 2005;96:800-7.

Xia M, Jin Q, Bendahhou S, et al: O mutaţie a câştigului de funcţie Kir2.1 stă la baza fibrilaţiei atriale familiale. Biochem Biophys Res Commun 2005;332:1012-9.

Wang Q, Shen J, Splawski I, et al: mutaţii SCN5A asociate cu o aritmie cardiacă moştenită, sindrom QT lung. Cell 1995;80:805-11.

Chen Q, Kirsch GE, Zhang D şi colab.: Baze genetice şi mecanism molecular pentru fibrilaţia ventriculară idiopatică. Natura 1998; 392:293-6.

Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F şi colab: Defecte de conducere cardiacă se asociază cu mutaţii în SCN5A. NatGenet 1999; 23:20-21.

Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM şi colab: Disfuncţia canalului de calciu Ca(V)1.2 cauzează o tulburare multisistem, inclusiv aritmie şi autism. Cell 2004;119:19-31.

Priori SG, Napolitano C: Tulburări ale muşchilor cardiaci şi scheletici cauzate de mutaţii în canalele intracelulare de eliberare a Ca2+. J Clin Invest 2005;115:2033-38.

Priori SG, Napolitano C, Tiso N şi colab.: Mutaţii în gena receptorului cardiac de rianodină (hRyR2) subia tahicardiei ventriculare polimorfe catecolaminergice. Tiraj 2001;103: 196-200.

Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K şi colab.: Mutaţii ale genei receptorului cardiac de rianodină (RyR2) în tahicardia ventriculară polimorfă familială. Tiraj 2001;103: 485-90.

Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al: Caracterizarea clinică şi moleculară a pacienţilor cu tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. Tiraj 2002;106: 69-74.

Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E şi colab.: Tahicardie ventriculară polimorfă indusă de catecolamine autosomal recesiv sau de efort. Circulation 2001;103:2822-7.

Wehrens XH, Lehnart SE, Huang F şi colab.: deficienţa FKBP12.6 şi funcţia defectuoasă a canalului de eliberare a calciului (receptorul de rianodină) legată de moartea subită cardiacă indusă de efort. Cell 2003;113:829-40.

George CH, Higgs GV, Lai FA: Mutaţiile receptorului de ryanodină asociate cu tahicardia ventriculară indusă de stres mediază eliberarea crescută de calciu în cardiomiocitele stimulate. Circ Res 2003;93:531-40.

Jiang D, Xiao B, Zhang L şi colab.: Activitatea bazală îmbunătăţită a unui canal de eliberare cardiacă de Ca2+ (receptor de rianodină) mutant asociat cu tahicardie ventriculară şi moarte subită. Circ Res 2002;91:218-25.

Cerrone M, Colombi B, Santoro M şi colab.: Tahicardie ventriculară bidirecţională şi fibrilaţie provocate într-un model de şoarece purtător de mutaţie a receptorului cardiac de rianodină (RyR2). Circ Res 225;96, e77-82.

Viatchenko-Karpinski S, Terentyev D, Gyorke I şi colab: Semnalizarea anormală a calciului şi moartea cardiacă subită asociată cu mutaţia calsequestrinei. Circ Res 2004;94:471-7.

Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO şi colab: Mutaţia Ankyrin-B provoacă aritmie cardiacă QT lungă de tip 4 şi moarte cardiacă subită. Nature 2003;421:634-9.

Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ şi colab: Asocierea locilor sindromului QT lung şi a evenimentelor cardiace în rândul pacienţilor trataţi cu beta-blocante. JAMA 2004;292:1341-4.

Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al: Diferenţele de sex în evoluţia intervalului QT electrocardiografic cu vârsta. Can.J Cardiol 1992;8:690-5.

Moss AJ, Zareba W, Benhorin J şi colab.: Modele de undă T ECG în forme distincte genetic ale sindromului QT lung ereditar. Circulation 1995;92:2929-34.

Zhang L, Timothy KW, Vincent GM şi colab: Spectrul de tipare de unde ST-T şi parametrii de repolarizare în sindromul QT lung congenital: constatările ECG identifică genotipurile. Circulation 2000;102:2849-55.

Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C: Sindromul QT lung. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, a 3-a ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp. 597-615.

Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C şi colab.: Corelaţia genotip-fenotip în sindromul QT lung: declanşatori specifici genei pentru aritmii care pun viaţa în pericol. Tiraj 2001;103:89-95.

Ali RH, Zareba W, Moss AJ şi colab: Variabile clinice şi genetice asociate cu excitaţia acută şi evenimentele cardiace non-excitare în rândul subiecţilor cu sindrom QT lung. Am J Cardiol 2000;85:457-61.

Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ: Înotul, un declanşator aritmogen specific genei pentru sindromul QT lung moştenit. Mayo Clin Proc 1999;74:1088-94.

Splawski I, Shen J, Timothy KW şi colab: Spectrul de mutaţii în genele sindromului QT lung: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1 şi KCNE2. Circulation 2000;102:1178-85.

Napolitano C, Ronchetti E, Memmi M şi colab.: Epidemiologia moleculară a sindromului QT lung într-o cohortă de 267 de probe. J Am Coll Cardiol 2001;37:87A.

Tester DJ, Will ML, Haglund CM şi colab: Compendiu de mutaţii ale canalelor cardiace la 541 de pacienţi consecutivi neînrudiţi trimişi pentru testarea genetică a sindromului QT lung. Ritmul inimii 2005;2:507-17.

Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. N Engl J Med 2003;348:1866-74.

Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES şi colab: Risc crescut de evenimente aritmice în sindromul QT lung cu mutaţii în regiunea porilor a canalului de potasiu al genei umane eter-a-go-go. Tiraj 2002;105:794-9.

Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al: KVLQT1 mutaţia missense C-terminal provoacă un sindrom de QT lung lung. Circulation 1997;96:2778-81.

Zareba W, Moss AJ, Sheu G şi colab: Localizarea mutaţiei în KCNQ1 şi prezentarea fenotipică a sindromului QT lung.

J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:1149-53.

Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS şi colab: The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. Circulation 1991;84:1136-44.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ şi colab: Eficacitatea şi limitările terapiei cu beta-blocante în sindromul QT lung congenital. Circulation 2000;101:616-23.

Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ şi colab.: Testarea genetică în sindromul QT lung: O abordare pe trei niveluri a genotipării în practica clinică. JAMA 2005;294:2975-80.

Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al: Idiopathic short QT interval: A new clinical syndrome? Cardiology 2000;94:99-102.

Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al: Short QT Syndrome:

O cauză familială a morţii subite. Circulation 2003;108:965-70.

Bjerregaard P, Gussak I: Sindromul QT scurt: mecanisme, diagnostic şi tratament. Nat Clin Pract 2005;2:84-7.

Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al: Short QT syndrome: Pharmacological treatment. J Am Coll Cardiol 2004;43:1494-9.

Brugada P, Brugada J: Bloc de ramură drept, supradenivelare persistentă a segmentului ST şi moarte subită cardiacă: un sindrom clinic şi electrocardiografic distinct. Un raport multicentric. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-6.

Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C şi colab.: Urmărirea pe termen lung a persoanelor cu modelul electrocardiografic al blocului de ramură dreptă şi supradenivelarea segmentului ST în conducţiile precordiale V1 până la V3. Tiraj 2002;105:73-8.

Wilde AA, Priori SG: Sindromul Brugada şi moartea subită. Eur Heart J 2000;21:1483.

Priori SG: Prevestirea viitorului în sindromul Brugada: Avem globul de cristal? J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:1008-9.

Priori SG, Bloise R, Napolitano C şi colab.: Caracterizarea clinică a variantei genetice a sindromului Brugada asociată cu mutaţii SCN5A. Circulation 2001;104(Suppl II):461.

Priori SG, Grillo M, Napolitano C şi colab.: Epidemiologia sindromului Brugada: O evaluare prospectivă a 192 de indivizi. Circulation 2001;104(Suppl II):540.

Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C şi colab.: Blocanţii canalelor de sodiu identifică riscul de moarte subită la pacienţii cu supradenivelare a segmentului ST şi bloc de ramură dreaptă, dar inimi structural normale. Tiraj 2000;101:510-5.

Brugada J, Brugada P, Brugada R: Sindromul blocului de ram drept supradenivelare a segmentului ST în V1 până la V3 şi moarte subită: sindromul Brugada. Europace 1999; 1:156-66.

Priori SG, Napolitano C: Pacienţii cu electrocardiogramă Brugada asimptomatică ar trebui să fie supuşi testelor farmacologice şi electrofiziologice? Tiraj 2005;112:279-92.

Brugada J, Brugada R, Brugada P: Blocarea ramurilor drepte şi supradenivelarea segmentului ST în derivaţiile V1 până la V3: Un marker pentru moartea subită la pacienţii fără boală cardiacă structurală demonstrabilă. Circulation 1998;97:457-60.

Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Sindromul Brugada: Raportul celei de-a doua conferinţe de consens. Aprobat de Societatea Ritmului Inimii şi Asociaţia Europeană pentru Ritmul Inimii. Tiraj 2005;111:659-70.

Brugada J, Brugada R, Brugada P: sindromul Brugada. Arch Mal Coeur Vaiss 1999;92:847-50.

Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al: eterogenitatea clinică şi genetică a blocului de ramură dreptă şi a sindromului de supradenivelare a segmentului ST: o evaluare prospectivă a 52 de familii. Tiraj 2000;102:2509-15.

Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al: Istoria naturală a sindromului Brugada: Perspective pentru stratificarea şi managementul riscului. Circulation 2002;105:1342-7.

Brugada P, Brugada R, Mont L şi colab.: Istoria naturală a sindromului Brugada: valoarea prognostică a stimulării electrice programate a inimii. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14:455-7.

Atarashi H, Ogawa S, Harumi K şi colab.: Urmărirea de trei ani a pacienţilor cu bloc de ramură dreaptă şi supradenivelare a segmentului ST în derivaţiile precordiale drepte: Registrul japonez al sindromului Brugada. Investigatori de fibrilaţie ventriculară idiopatică. J Am Coll Cardiol 2001;37:1916-20.

Eckardt L, Probst V, Smits JPP şi colab: Long-Term Prognosis of the individuals with right precordial st-segment-elevation Brugada syndrome. Tiraj 2005;111:257-63.

Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E şi colab.: Investigaţie electrofiziologică în sindromul Brugada: randamentul stimulării ventriculare programate la două locuri ventriculare cu până la trei bătăi premature. Eur Heart J 2002;23:1394-1401.

Gasparini M, Priori SG, Mantica M, et al: Stimularea electrică programată în sindromul Brugada: Cât de reproductibile sunt rezultatele? J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:880-7.

Antzelevitch C: Sindromul Brugada: baze ionice şi mecanisme de aritmie. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12, 268-72.

Belhassen B, Viskin S, Fish R şi colab.: Efectele terapiei ghidate electrofiziologic cu medicamente antiaritmice de clasă IA asupra rezultatului pe termen lung al pacienţilor cu fibrilaţie ventriculară idiopatică cu sau fără sindrom Brugada. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:1301-12.

Belhassen B, Glick A, Viskin S: Eficacitatea chinidinei la pacienţii cu risc ridicat cu sindrom Brugada. Tiraj 2004;110:1731-7.

Hermida JS, Denjoy I, Clerc J şi colab.: Terapia cu hidrochinidină în sindromul Brugada. J Am Coll Cardiol 2004;43:1853-60.

Brink PA, Ferreira A, Moolman JC şi colab.: Gena pentru blocul cardiac familial progresiv de tip I se mapează la cromozomul 19q13. Circulation 1995;91:1633-40.

Coumel P, Fidelle J, Lucet V şi colab.: Aritmii ventriculare severe induse de catecolaminergici cu sindrom Adams-Stokes la copii: Raport de patru cazuri. Br Heart J 1978;40:28-37.

Swan H, Piippo K, Viitasalo M şi colab.: Tulburarea aritmică mapată la cromozomul 1q42-q43 cauzează tahicardie ventriculară polimorfă malignă în inimile structural normale. J Am Coll Cardiol 1999;34:2035-42.

Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I şi colab.: Tahicardie ventriculară polimorfă catecholaminergică la copii: o urmărire de 7 ani a 21 de pacienţi. Circulation 1995;91:1512-9.

Cerrone M, Colombi B, Bloise R şi colab: Caracterizarea clinică şi moleculară a unei cohorte mari de pacienţi afectaţi de tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. Circulation 2004;110, 552(SupplII)(Abstr.).

Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM şi colab.: Absenţa calsequestrinei 2 cauzează forme severe de tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. Circ Res 2002;91:e21-26.

Napolitano C, Priori SG: Tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. În Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, ed. a 4-a. Philadelphia, Elsevier, 2004, pp. 633-9.

Dislipoproteinemii/ Ateroscleroza

Capitolul 26

Terapia farmacologică pentru hipertrigliceridemie şi HDL scăzut: justificarea terapiei combinate

Michael H. Davidson

CUPRINS CAPITOLUL

Subseturi de pacienţi cu risc ridicat pentru evenimente coronariene cu statine Motivul terapiei combinate 521

Terapia 515 Siguranţa terapiei combinate 523

Niacină 516 Acizi graşi Omega-3 524

Fibraţi 520 Torcetrapib 524

Efecte secundare ale fibrelor şi probleme de siguranţă 520 Concluzie 525

Semnificaţia clinică a nonstatinei pleiotrope

Efecte 521

Studiile privind rezultatele cu statine au demonstrat în mod concludent că scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) are ca rezultat o îmbunătăţire semnificativă a ratei morbidităţii sau mortalităţii cardiovasculare. În plus, studiile de prevenire primară şi secundară care utilizează statine au stabilit siguranţa şi eficacitatea acestei clase de agenţi farmacologici. Relaţia dintre LDL-C şi evenimentele de boală

coronariană (CHD) pare a fi liniară, cu dovezi considerabile care susțin ipoteza „mai mic este mai bine”. Cu toate acestea, chiar și cu niveluri scăzute de LDL, riscul rezidual pentru subgrupuri de pacienți cu risc ridicat continuă să fie crescut. În studiul Treating to New Targets (TNT), pacienții tratați cu atorvastatină 80 mg (cu un LDL-C mediu de 77 mg/dL) au avut un total de 28% evenimente cardiovasculare, comparativ cu o rată a evenimentelor de 33% pentru pacienții tratați cu 10 mg atorvastatină cu LDL-C mediu de 101 mg/dL, prin urmare, riscul de reducere relativă a evenimentului este de aproximativ 7221%. nu au fost evitate în ciuda reducerii semnificative a LDL-C. Terapia cu atorvastatină de 80 mg a fost, de asemenea, asociată cu o rată ușor crescută de creștere a transaminazelor (0,2% față de 1,2%).1 Prin urmare, o provocare clinică importantă rămâne reducerea în continuare a riscului de CHD rezidual la terapia optimă cu statine, fără a afecta în mod negativ siguranța pacientului.

SUBSETURI CU RISC ÎNALT ALE PACIENȚILOR PENTRU EVENIMENTE CHD LA TERAPIA STATINELOR

Analizele post-hoc și prespecificate ale studiilor privind rezultatele cu statine demonstrează rate mai mari ale evenimentelor coronariene coronariene pentru pacienții cu factori de risc suplimentari. Dintre factorii de risc modificabili, prezența diabetului zaharat, a fumatului de țigară, a sindromului metabolic și a Hs-CRP crescut prezice un risc rezidual ridicat. Actualizarea Ghidurilor pentru tratamentul adulților III (ATP III) a Programului național de educație pentru colesterol (NCEP) cu privire la implicarea studiilor clinice recente recomandă un obiectiv opțional de LDL-C de <70 mg/dL și un obiectiv non-HDL de <100 mg/dL pentru pacienții cu risc foarte mare. Un studiu contemporan a documentat că 75% dintre pacienții cu boală cardiovasculară (BCV) ar îndeplini această definiție a „risc foarte ridicat”.3 Prin urmare, pragmatic, majoritatea pacienților cu BCV ar trebui considerați adecvați pentru obiectivul opțional LDL de <70 mg/dL. În cadrul studiului de protecție a inimii (HPS), terapia cu statine (simvastatină 40 mg pe zi) a dus la reduceri foarte semnificative ale ratei mortalității coronariene (18%), ratei de incidență a primului infarct miocardic nonfatal (38%), incidența accidentului vascular cerebral (25%) și incidența revascularizării coronariene (30%),4 dar pacienții diabetici cu un eveniment cu CHD au avut o rată de terapie cu 31% comparativ cu un eveniment placebo. rata de 25% la pacienții nediabetici cu CHD (Tabelul 26-2). În studiul Reversal of Atherosclerosis with Agressive Lipid Lowering (REVERSAL), scăderea lipidelor intensivă (atorvastatină 80 mg/dL) comparativ cu moderată (pravastatină 40 mg/dL) a dus la reduceri mai mari ale LDL-C până la niveluri medii de 78,9 mg/dL, respectiv < 104 mg/dL. 0,001). În plus, intervenția intensivă de scădere a lipidelor a dus la o rată de progresie semnificativ mai mică a modificării procentuale a volumului ateromului (P = 0,02).5 Cu toate acestea, subgrupul de diabetici cu hipolipemia agresivă

Tabelul 26-1 Ghid actualizat NCEP/ATP III

CHD, boală coronariană.

terapia cu atorvastatină 80 mg a continuat să aibă o progresie marcată a volumului ateromului. În studiile ARBITER 2, subgrupul de diabetici a continuat să aibă, de asemenea, progresie a IMT în ciuda terapiei cu statine.6

O analiză a pacienţilor diabetici sau a pacienţilor cu HDL scăzut în studiile cu evenimente cu statine demonstrează o rată semnificativ crescută a evenimentelor reziduale chiar şi în timpul tratamentului cu statine (vezi Tabelul 26-2). De fapt, rata de evenimente pe statine la pacienţii cu diabet zaharat sau HDL scăzut este mai mare decât rata de evenimente placebo pentru pacienţii fără diabet sau HDL scăzut. Prin urmare, chiar şi cu un LDL-C <70 mg/dL, un pacient cu BCV cu diabet este probabil să aibă o rată mare de evenimente recurente. În studiul HPS, subgrupul de pacienţi cu HDL scăzut a avut un beneficiu semnificativ din terapia cu simvastatină. Evenimentele CHD au scăzut de la 29,9% la 22,6%, dar pacienţii trataţi cu statine au avut în continuare o rată de evenimente mai mare decât pacienţii placebo din subgrupul cu HDL mai mare.4 O relaţie similară există pentru pacienţii din studiul HPS cu niveluri crescute de trigliceride (TG). Deoarece hs-CRP se corelează cu sindromul metabolic, un hs-CRP crescut (>2 mg/L) poate reprezenta un marker important al riscului rezidual crescut. Acest capitol trece în revistă utilizarea terapiilor non-statine pentru a modifica riscul CHD asociat cu dislipidemie şi utilizarea terapiei combinate pentru a reduce riscul rezidual pentru pacienţii aflaţi în monoterapie cu statine.

NIACINĂ

Niacina sau acidul nicotinic este o vitamina B solubilă care are efecte favorabile asupra tuturor subfracţiilor lipidice majore (Tabelul 26-3)7, dar nu a fost utilizată pe scară largă datorită profilului de efecte secundare. În ciuda efectelor semnificative de modificare a lipidelor, datele farmaceutice din Statele Unite au documentat în mod constant că prescripţiile de niacină reprezintă mai puţin de 3% din piaţa foarte mare a medicamentelor pentru colesterol. În Europa, utilizarea niacinei este chiar mai mică decât în Statele Unite. Cu toate acestea, datele din studiile clinice sugerează un potenţial rol important pentru terapia cu niacină, iar FDA a aprobat o formă de eliberare modificată a niacinei (Niaspan) care reduce profilul efectelor secundare.

Farmacocinetica niacinei şi mecanismul său de acţiune nu sunt bine înţelese, dar niacina pare să reducă secreţia de apolipoproteină (apo) B, scăzând astfel atât lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (VLDL) cât şi LDL şi crescând apo AI şi scăzând Lp(a). Prin urmare, există mai puţin substrat TG pentru sinteza VLDL şi o secreţie redusă de VLDL, care este precursorul LDL (Fig. 26-1). De asemenea, niacina poate inhiba diacilglicerol-2-aciltransferaza (DGAT), o enzimă cheie în sinteza TG. În medie, niacina scade LDL cu 10% până la 20%, TG-urile cu 20% până la 40% şi Lp(a) cu 10% până la 30% şi creşte HDL cu 15% până la 30%.9 Aceste efecte sunt legate de doză şi sunt prezentate în Figura 26-2. Niacina este singurul medicament aprobat care modifică lipidele (cu excepţia estrogenului) care scade Lp(a) şi este cel mai puternic medicament utilizat pentru creşterea HDL. Niacina pare să crească HDL prin scăderea captării hepatice a Apo AI, întârziind astfel

catabolismul.10 HDL poate fi preluat de hepatocite de cel puţin doi receptori celulari. SRB1 leagă HDL şi esterul de colesteril este efluxat în hepatocite. Acest receptor nu este afectat de niacină, ci mai degrabă un alt mecanism de captare a HDL de către hepatocite, care cel mai probabil implică holocaptarea întregii particule de HDL. Holouptake de HDL ar elimina lipoproteina din circulatie; după absorbţia SRB1, HDL-ul degradat este eliberat pentru a relua colesterolul invers

Tabelul 26-3 Efectele niacinei

HDL, lipoproteine de înaltă densitate; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte scăzută.

transport. Prin inhibarea absorbţiei de hologramă mai degrabă decât a SRB1, niacina promovează eliminarea esterului de colesteril din HDL, ceea ce duce la un timp de circulaţie mai lung pentru HDL şi teoretic îmbunătăţeşte transportul invers al colesterolului.11

Niacina poate provoca hepatotoxicitate semnificativă şi trebuie întreruptă dacă enzimele hepatice (SGOT şi SGPT) depăşesc de 3 ori limita superioară a normalului. Pacienţii care folosesc niacină fără prescripţie medicală ar trebui să fie îngrijoraţi de riscul toxicităţii hepatice.12 Multe suplimente de niacină fără prescripţie medicală pot să nu fie etichetate ca eliberare susţinută, dar dacă niacina este combinată cu o fibră, cum ar fi tărâţe de ovăz sau orez, această combinaţie poate provoca o eliberare susţinută şi poate afecta negativ enzimele hepatice. În general, pacienţii trebuie sfătuiţi să nu utilizeze niacină fără prescripţie medicală. De asemenea, niacina poate creşte nivelul de acid uric, agravând astfel guta. Alte efecte secundare ale niacinei includ erupţii cutanate, probleme gastrointestinale, inclusiv agravarea refluxului esofagian sau ulcer peptic şi dureri de cap. Rareori se pot dezvolta leziuni cutanate, de obicei în zonele axilare sau în coate, numite acanthosis nigricans.

Niacina este adesea adăugată la o statină la pacienţii cu hiperlipidemie combinată, mai ales dacă HDL este scăzut sau Lp(a) este mare. Un număr de studii au evaluat combinaţia unei statine cu niacină.13 Incidenţa anomaliilor funcţiei hepatice cu combinaţia dintre o statină plus niacină este, în general, similară terapiei cu niacină în monoterapie, cel puţin atunci când combinaţia ambelor medicamente este la dozele iniţiale (de exemplu, simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina plus 4 mg/10000 mg/3000 mg niacina). Miopatia a fost raportată cu statine plus niacină, dar incidenţa pare să fie mai mică decât se aştepta cu gemfibrozil.14 Miopatia s-a dezvoltat cu combinaţia, după ce hepatotoxicitatea indusă de niacină reduce catabolismul statinei, ducând la niveluri semnificativ crescute de statine. Prin urmare, niacinele cu eliberare susţinută nereglementată care au o incidenţă mai mare a hepatotoxicităţii ar trebui evitate în terapia combinată. Marea majoritate a studiilor combinate au folosit fie niacină cu eliberare imediată, fie niacină cu eliberare susţinută. Într-un studiu, un singur comprimat care conţine atât niacină cu eliberare modificată, cât şi lovastatin a fost titrată de la niacină 500 mg plus lovastatin 10 mg la niacină 2000 mg plus

lovastatin 40 mg la niveluri ţintă bazate pe ghidurile NCEP pe o perioadă de 16 săptămâni. Peste 600 de pacienţi au fost înrolaţi cu niveluri LDL care depăşesc nivelurile NCEP ATP II pentru iniţierea terapiei medicamentoase. La doza de 2000/40 mg LDL a fost scăzut cu 47% şi TG cu 42%, iar HDL a crescut cu 30%. Aproximativ 7% dintre pacienţi s-au retras ca urmare a înroşirii feţei. Nu au existat cazuri de miopatie indusă de medicamente şi mai puţin de 1% au avut enzime hepatice crescute de peste 3 ori limita superioară a normalului.

Datorită datelor de siguranţă ale Niaspan în combinaţie cu o statină, a existat o reapariţie a interesului pentru utilizarea terapiei combinate pentru a maximiza reducerea riscului la pacienţii cu dislipidemie.16 În ultimii câţiva ani, statinele au stabilit o bază mare de studii clinice care documentează atât siguranţa, cât şi beneficiile rezultatelor. Niacina a demonstrat, de asemenea, beneficii pentru rezultatul CHD fie ca monoterapie, fie în combinaţie cu alţi agenţi hipolipemianţi (Tabelul 26-4).17-22 Reducerea marcată a evenimentelor clinice în FATS şi HATS

Doza-răspuns de O dată pe zi

Niacină cu eliberare prelungită (Niacin-ER*)

500 mg 1000 mg 1500 mg 2000 mg 2500 mgf 3000 mgf

Doza de Niacin-ER

*Niaspan

f Doze zilnice mai mari decât recomandate

Figura 26-2 Răspunsul la doză de niacină cu eliberare prelungită o dată pe zi (Niacin-ER). (Redesenat din Goldberg AC: Clinical trial experience with extended-release niacin [Niaspan]: Dose-escalation study. Am J Cardiol 82(12A):35U-38U, 1998.), deşi studiile relativ mici, au furnizat date interesante cu privire la importanţa combinării niacinei cu alţi agenţi lipidici. Statinele, în general, au demonstrat o reducere cu aproximativ 30% a evenimentelor CHD, dar în aceste studii mici când o statină a fost combinată cu niacină, reducerea evenimentelor CHD a fost de aproximativ 75%. Această reducere cu 75% a evenimentelor clinice prin combinarea unei statine cu niacină este mult mai aşteptată decât numai cu reducerea LDL. Această reducere semnificativă a evenimentelor CHD sugerează că celelalte efecte ale niacinei, cum ar fi creşterea HDL şi scăderea TG şi Lp(a), contribuie semnificativ la beneficii. Deşi beneficiul clinic al schimbării dimensiunii particulelor LDL de la mic (modelul B) la mare (modelul A) nu este încă demonstrat în mod concludent, niacina este unul dintre cei mai eficienţi agenţi în modificarea dimensiunii particulelor LDL, în timp ce statinele sunt mai eficiente în scăderea numărului total de particule LDL.23,24.

O subanaliză a studiului HATS a arătat că terapia cu statină-niacină a crescut semnificativ particulele mari de HDL Apo A-1 care conţin a-1.25 Această creştere a particulelor mai mari de HDL a fost asociată cu o progresie mai mică a stenozei coronariene chiar şi după ajustarea pentru factorii de risc tradiţionali. Aceste date sugerează că niacina a contribuit semnificativ la beneficiile tratamentului combinat simvastatină-niacină în regresia dezvoltării aterosclerotice şi a reducerii evenimentelor CHD.

Recomandând ţinte non-HDL, precum şi LDL, dacă TG-urile depăşesc 200 mg/dL, ghidurile ATP III au sporit, de asemenea, nevoia de terapie cu niacină.26 Pe baza unei evaluări a siguranţei şi farmacocineticii statinelor în combinaţie cu fibraţi sau niacină, a fost dezvoltat un algoritm pentru a utiliza un tratament combinat adecvat (dacă nu au fost HDL).126.

Utilizarea niacinei la diabetici a fost considerată în trecut problematică din cauza efectelor modeste ale niacinei de creştere a glucozei. Un studiu şi o reevaluare a Proiectului de medicamente coronariene (CDP)27,28 au furnizat informaţii utile despre utilizarea niacinei la pacienţii cu creşteri ale glicemiei. O reevaluare a CDP în subpopulaţia diabetică a avut un aspect similar

reducerea evenimentelor clinice CHD decât a făcut-o populaţia nediabetică CHD. Aceste noi informaţii oferă sprijin pentru utilizarea niacinei pentru a trata dislipidemia diabetică şi, deşi poate exista o creştere modestă a nivelurilor de glucoză serice, beneficiul general este o reducere marcată a evenimentelor cardiovasculare. În Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial (ADVENT), 148 de pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 şi dislipidemie au fost randomizaţi la 1000 mg/zi, 1500 mg/zi de niacină cu eliberare susţinută sau placebo; 47% dintre pacienţi luau şi statine.

În studiile ADVENT, niacina cu eliberare prelungită a produs un efect semnificativ asupra nivelurilor de TG şi HDL-C. Creşterea HDL-C a fost dependentă de doză şi a fost semnificativ mai mare în toate momentele pentru grupurile tratate cu niacină decât pentru grupul placebo. În grupul cu 1000 mg de niacină, HDL-C a crescut cu până la 19% la 16 săptămâni. În grupul de 1500 mg, a crescut cu până la 24%. Creşterile absolute ale HDL-C la 16 săptămâni au fost de 7,6 mg/dl în grupul de 1000 mg şi de 11 mg/dl în grupul de 155 mg, comparativ cu 1,6 mg/dl în rândul pacienţilor trataţi cu placebo.

Reducerile TG au fost, de asemenea, legate de doză. Reducerile la pacienţii care au primit niacină în doze mai mici nu au fost semnificativ mai mari decât la cei care au primit placebo. Nivelurile de TG au fost reduse cu 28% în grupul cu 1500 mg niacină la 16 săptămâni, o diferenţă semnificativă în comparaţie cu placebo.

Modificările nivelurilor de Hb A1c au fost mici în toate grupurile de tratament. Valorile Hb A1c în grupul de tratament cu 100 mg/zi nu au fost semnificativ diferite de grupul placebo. Modificările nivelurilor de Hb A1c în grupul de 1500 mg/zi au atins o semnificaţie marginală (P = 0,048) la 16 săptămâni. Creşteri ale glicemiei a jeun au apărut între săptămânile 4 şi 8 la grupurile tratate cu niacină; nivelurile au revenit la valoarea de bază până în săptămâna 16.

Studiul ADVENT a demonstrat că niacina cu eliberare prelungită, la dozele testate, este eficientă şi bine tolerată la pacienţii care au diabet de tip 2 şi dislipidemie aterogenă, indiferent dacă este administrată singură sau cu o statină. Dozele mici de niacină cu eliberare prelungită sunt, prin urmare, o opţiune pentru tratamentul dislipidemiei la pacienţii care au diabet zaharat de tip 2 controlat cu glucoză.

Din cauza tendinţelor demografice către mai multă obezitate şi diabet, cerinţa ATP III de a trata obiectivele non-HDL, precum şi obiectivele LDL, la pacienţii cu hipertrigliceridemie, va deveni mai dificilă. Niacina oferă o gamă unică de beneficii profilului lipidic care este dificil de realizat doar cu terapia cu statine la mulţi pacienţi. În studiile clinice în care ambele statine şi niacina au fost utilizate împreună, au existat reduceri impresionante ale evenimentelor CHD, deşi aceste studii au fost relativ mici. Noile informaţii privind utilizarea niacinei la diabetici au mutat această terapie de la o contraindicaţie relativă la utilizarea niacinei cu monitorizarea adecvată a nivelului de glucoză.

FIBRATE

Cinci fibraţi sunt utilizaţi în prezent în terapia umană: clofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, bezafibrat şi ciprofibrat. Doar gemfibrozilul şi fenofibratul sunt disponibile în Statele Unite. Fibraţii sunt liganzi ai receptorului activat de proliferarea peroxizomilor (PPAR-alfa). PPAR-alfa activat de fibraţi formează heterodimeri cu receptorul acidului retinoic 9-cis (RXR). Heterodimerii PPAR/RXR se leagă de elementele de răspuns ale proliferatorului peroxizomal, reglând expresia acestor gene. Activarea PPAR-alfa de către fibraţi duce la creşterea expresiei lipoprotein lipazei şi la scăderea expresiei apo CIII, ceea ce are ca rezultat un catabolism sporit al particulelor bogate în TG. Fibraţii cresc, de asemenea, expresia apo AI şi apo AII.30 Rezultatul net al terapiei cu fibraţi este scăderea hipertrigliceridemiei şi creşterea colesterolului HDL. Nivelurile de LDL pot scădea, cel mai probabil din cauza unei reduceri a LDL dens, care este mai aterogen decât LDL flotant şi are afinitate slabă pentru receptorul LDL. Cu toate acestea, LDL poate creşte şi la pacienţii cu hipertrigliceridemie cu terapie cu fibraţi, dar acestea sunt de obicei particulele LDL mai puţin aterogene. În consecinţă, fibraţii sunt utilizaţi aproape exclusiv pentru pacienţii cu hipertrigliceridemie şi HDL scăzut.

Mai multe studii privind rezultatele au utilizat fibraţi. La pacienţii cu hipertrigliceridemie sau HDL scăzut, sau ambele, aceste medicamente reduc evenimentele CHD sau progresia angiografică a aterosclerozei (Tabelul 26-5). La pacienţii cu CHD şi HDL scăzut, studiul Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)31 arată că gemfibrozilul se compară favorabil cu terapia cu statine, utilizând un număr necesar pentru a trata (NNT) pentru a preveni analiza unui eveniment. Studiul BIP nu a reuşit să demonstreze un beneficiu general semnificativ, dar pentru pacienţii cu TG mai mari de 200 mg per dL, a existat o reducere de 40% a riscului de CHD (P = 0,03).32 LDL medie în studiul VA-HIT a fost de 111 mg per dL comparativ cu 148 mg per dL în studiul BIP. Lipsa de beneficiu pentru bezafibrat în studiul BIP în comparaţie cu beneficiul semnificativ pentru gemfibrozil în studiul VA-HIT sugerează că fibraţii trebuie să fie vizaţi fie pentru pacienţii cu TG mari, fie cu HDL scăzut, cu LDL relativ scăzut.

Studiul Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)33 nu a redus semnificativ interacţiunile miocardice nefatale şi fatale (reducere de 11%, P = 0,16), dar un obiectiv secundar care a inclus evenimente BCV fatale (interacţiuni miocardice nefatale, fatale, revascularizare coronariană şi accident vascular cerebral) a fost redus semnificativ (P5 = 1010 %3). Acest studiu a fost compromis de o rată mai mare de administrare a statinei în grupul de control în timpul perioadei de tratament, ceea ce a dus la modificări minime ale profilului lipidic între cele două grupuri. Pacienţii FIELD cu CHD preexistentă (~20% dintre pacienţii studiului) au avut cea mai mare rată de administrare a statinei în timpul studiului, iar dacă diabeticii fără CHD (~80% dintre pacienţii studiului) sunt evaluaţi posthoc, există o reducere a CHD de 25%, ceea ce este comparabil cu studiile cu statine cu pacienţi diabetici.

EFECTE SECUNDARE FIBRATE ŞI PROBLEME DE SIGURANŢĂ

Fibraţii sunt în general bine toleraţi. Cele mai frecvente efecte secundare sunt tulburările gastrointestinale superioare, cefaleea, mialgia şi pierderea libidoului.34 Fibratele au contraindicaţii absolute în disfuncţia hepatică sau renală severă şi bolile preexistente ale vezicii biliare. Fibraţii nu trebuie utilizaţi nici la mamele însărcinate sau care alăptează.

Gemfibrozil este un inhibitor puternic al căii metabolice a citocromului P450 2C8 şi al glucuronidării statinelor.35 Cerivastatina este eliminată parţial de calea CYP 2C8 şi suferă o glucuronidare semnificativă. Efectul inhibitor al gemfibrozilului asupra ambelor căi metabolice pentru cerivastatina explică creşterea de cinci ori până la şase ori a ariei de sub curbă (ASC) pentru cerivastatina atunci când este combinat cu gemfibrozil.36 Fenofibratul, care nu inhibă calea metabolică CYP 2C8 sau glucuronidarea statinei, are un impact minim asupra nivelului cerivastatinei. Toate statinele, inclusiv rosuvastatina, necesită grade diferite de glucuronidare pentru metabolizare, iar ASC pentru toate statinele evaluate, cu excepţia fluvastatinei, este crescută atunci când este combinată cu gemfibrozil (Tabelul 26-6). Aceasta explică tendinţa mai mare a gemfibrozilului de a creşte riscul de rabdomioliză atunci când este combinat cu statine, în comparaţie cu fenofibratul.37

CYP 2C8 este o cale metabolică comună pentru multe dintre tratamentele diabetice, cum ar fi glimepirida, rosiglitazona şi repaglinida. Gemfibrozil, ca inhibitor al căii metabolice CYP 2C8, creşte semnificativ ASC pentru toate aceste medicamente. Prin urmare, gemfibrozilul trebuie utilizat doar rar în asociere cu medicamente metabolizate CYP 2C8.38,39 Alternativ, fenofibratul poate fi utilizat ca substitut pentru gemfibrozil fără a afecta negativ ASC a medicamentelor metabolizate CYP 2C8.

Deşi gemfibrozilul şi fenofibratul sunt ambii fibraţi şi activează PPAR-alfa, ducând la modificări similare ale lipoproteinelor (fenofibratul poate scădea mai puternic LDL), aceste medicamente au profiluri farmacocinetice foarte diferite. Gemfibrozil este un inhibitor competitiv al căii metabolice a citocromului P450 2C8, al proteinei organice de transport al anionilor 2 (OATP2) şi al glucuronidării statinei.40 Fenofibratul este un substrat pentru calea metabolică a citocromului P450 2C9, dar nu este un inhibitor şi este, de asemenea, un inhibitor uşor al P-glicoproteinelor. Aceste căi metabolice par să ducă la interacţiuni

medicamentoase puţin cunoscute pentru fenofibrat. Interacţiunea gemfibrozil-statina este cea mai problematică deoarece un fibrat este adesea necesar să se adauge la o statină pentru a îmbunătăţi profilul lipoproteic. Atât fenofibratul, cât şi, poate mai rar, gemfibrozilul pot creşte rar creatinina serică printr-un mecanism necunoscut. Cea mai probabilă explicaţie pare să se refere la creşterea producţiei de creatinine în ţesutul muscular, dar sunt posibile şi modificări ale filtrării renale. Nivelul de homocisteină este crescut atât de fenofibrat, cât şi de gemfibrozil. Deşi semnificaţia clinică a nivelului crescut de homocisteină cu terapia cu fibraţi este incertă, pe baza unei corelaţii între nivelurile crescute de homocisteină şi riscul de CHD şi beneficiul demonstrat al suplimentării cu acid folic ca mijloc de scădere a creşterii homocisteinei asociate fenofibratului, pare prudent să se ia în considerare suplimentarea cu acid folic pentru

Tabelul 26-6 Terapie combinată cu statine/fibraţi: interacţiuni farmacocinetice

pacienţii sub terapie cu fibraţi.41 Atât fenofibratul, cât şi gemfibrozilul scad nivelul de fibrinogen, dar niciunul dintre fibraţii nu modifică semnificativ nivelul Lp(a).

Gemfibrozil se administrează de obicei la 1200 mg în două prize divizate cu 30 de minute înainte de mesele de dimineaţă şi de seara. Fenofibratul micronizat, 145 mg, se administrează în timpul mesei. Profilul farmacocinetic al fenofibratului micronizat este afectat semnificativ de alimente şi, cu excepţia cazului în care un pacient ia capsula în timpul mesei, absorbţia acesteia poate fi suboptimă. Este disponibilă o nouă formulă de fenofibrat micronizat care nu necesită aportul cu alimente şi, prin urmare, ar trebui să îmbunătăţească complianţa pacientului. Doza recomandată de bezafibrat este de 400 g o dată pe zi sub formă de comprimat cu eliberare prelungită, iar ciprofibratul se administrează la 100 g pe zi.

SEMNIFICAŢIA CLINICĂ A EFECTELOR PLEIOTROPICE NONSTATINE

Terapiile nonstatine au, de asemenea, o multitudine de efecte pleiotrope potenţiale. Niacina scade Lp(a) şi fibrinogenul în timp ce creşte HDL şi modifică dimensiunea particulelor LDL. Ezetimiba scade nivelul de steroli vegetali şi modifică compoziţia de colesterol a chilomicronilor postprandiali. Atât sechestranţii acizilor biliari, cât şi ezetimibul pot afecta FXR (receptorul de acid biliar) sau LXR (receptorul de oxisterol), sau ambele, prin modificarea absorbţiei sărurilor biliare/colesterolului biliar.

Ca agonişti PPAR-alfa, fibraţii afectează expresia a numeroase gene care alterează metabolismul lipoproteinelor sau dezvoltarea aterosclerozei (Fig. 26-4). Agonismul PPAR-alfa reglează genele implicate în transportul invers al colesterolului. S-a demonstrat că fenofibratul reglează macrofagul ABCA1, care măreşte efluxul de colesterol liber în HDL42 în curs de dezvoltare şi îmbunătăţeşte absorbţia HDL de către receptorii hepatici SRBI, ceea ce duce la creşterea excreţiei biliare a colesterolului. De asemenea, agoniştii PPAR-alfa par să aibă numeroase efecte antiinflamatorii şi antitrombotice care pot reduce vulnerabilitatea la ruperea plăcii pentru a induce evenimente clinice (Fig. 26-5). Deşi beneficiile clinice ale acestor efecte pleiotrope ale terapiilor nonstatine rămân speculative, analizele posthoc

interesante din studiile cu fibraţi susţin beneficii clinice suplimentare ale agonismului PPAR-alfa la pacienţii cu sindrom metabolic sau diabet. În studiile privind rezultatele fibraţilor, Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)43 şi Helsinki Heart Study (HHS),44 subgrupul de pacienţi cu diabet a avut o reducere a riscului mai mare decât pacienţii fără diabet (Fig. 26-6). În studiul VA-HIT43, apariţia unui nou eveniment cardiovascular şi beneficiul terapiei cu fibraţi au fost mult mai puţin dependente de nivelurile de HDL-C sau TG decât de prezenţa sau absenţa rezistenţei la insulină.

JUSTIFICAREA TERAPIEI COMBINATIVE

Având în vedere riscul rezidual de evenimente CHD în studiile cu statine în cadrul anumitor subgrupuri, terapia combinată pare cea mai adecvată la pacienţii cu o rată mare de evenimente, în ciuda tratamentului optim cu statine. Aceste subgrupe includ pacienţi cu niveluri LDL-C > 70 mg/dL, diabetici, cei cu sindrom metabolic, cei cu Hs-CRP crescut şi fumători de ţigări.

Un sondaj a demonstrat că 75% dintre pacienţii cu BCV au îndeplinit definiţia de „risc foarte ridicat" conform raportului de actualizare NCEP ATP III.3 În acest sondaj, doar 18% dintre pacienţii cu „risc foarte ridicat" au avut LDL <70 mg/dL şi doar 4% au avut un LDL <70 mg/dL şi un non-HDL <100 mg/dL dacă TG 200 mg/dL. Aceste date susţin utilizarea terapiei cu statine mai agresive şi implementarea terapiei combinate după cum este necesar pentru a atinge aceste ţinte opţionale în populaţia de pacienţi cu „risc foarte ridicat".

Deşi scăderea suplimentară a LDL-C poate oferi beneficii clinice suplimentare pacienţilor cu diabet zaharat sau sindrom metabolic, sau ambele, analiza post-hoc a studiilor clinice a demonstrat un risc rezidual foarte mare chiar şi cu niveluri scăzute de LDL-C. Studiile cu efect surogat demonstrează, de asemenea, o progresie semnificativă a aterosclerozei la diabetici cu statine sau pe o combinaţie de statine şi niacină. Deoarece fibraţii par să aibă beneficii unice la pacienţii cu rezistenţă la insulină, combinaţia dintre o statină şi un fibrat este cea mai potrivită pentru această populaţie de pacienţi. Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)45 testeaza aceasta ipoteza la aproximativ 10.000 de diabetici pe simvastatina randomizati la fenofibrat sau placebo pentru a evalua rezultatele CHD.

Efectele aditive ale simvastatinei şi fenofibratului asupra parametrului lipidic au fost documentate în studiul Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (SAFARI)46. >150 şi <500 mg/dL şi LDL-C >130 mg/dL). Nivelurile medii de LDL-C au scăzut semnificativ cu terapia combinată comparativ cu monoterapie (31,2% şi, respectiv, 25,8%, P <0,001). În plus, nivelurile medii de HDL-C au crescut semnificativ cu terapia combinată în comparaţie cu monoterapie (18,6% şi, respectiv, 9,7%, P < 0,001) şi nu au apărut evenimente adverse grave legate de medicament.46

SIGURANŢA TERAPIEI COMBINATIVE

Deşi terapia combinată este utilizată pe scară largă şi, de fapt, recomandată de grupurile de experţi pentru managementul hipertensiunii arteriale şi diabetului, tratamentul combinat al dislipidemiei este rareori aplicat clinic în practică. În cadrul sondajului National Colesterol Education Program Evaluation Project utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE)3, doar 5% dintre pacienţii aflaţi în tratament au fost sub terapii combinate. Principalul motiv pentru care terapia combinată nu a fost utilizată pe scară largă în practică este percepţia asupra siguranţei adverse asociată cu combinarea unei statine cu niacină sau un fibrat. În etichetarea tuturor statinelor sunt note de avertizare cu privire la combinaţia cu niacină sau un fibrat, care precizează că beneficiile ar trebui să depăşească riscul crescut de miopatie. Îngrijorarea cu privire la combinaţia de niacină cu o statină se bazează pe primele rapoarte de caz care au documentat miopatia cu lovastatina în combinaţie cu doze mari de niacină (>2,5 g/zi). Deoarece niacina nu modifică farmacocinetica lovastatinei şi deoarece dozele excesive de niacină au documentat hepatotoxicitate, cea mai probabilă explicaţie pentru cazurile de miopatie care sunt asociate cu terapia combinată statină-niacină este că insuficienţa hepatică asociată cu toxicitatea niacinei are ca rezultat eliminarea întârziată a statinei, ceea ce duce la un risc crescut de miopatie. Miopatia indusă de statine este aproape întotdeauna asociată cu factori care cresc ASC, cum ar fi doza crescută, hipotiroidismul, insuficienţa renală sau hepatică sau medicamentele care interferează cu metabolismul statinelor, cum ar fi inhibitorii citocromului P450 3A4. În absenţa hepatotoxicităţii, este puţin probabil ca niacina să crească riscul de miopatie cu statine şi, de la momentul primelor două raportări de miopatie cu niacină şi lovastatina, nu au existat rapoarte suplimentare în literatura medicală. Rapoartele de evenimente adverse (AER) în cadrul programului Med Watch către FDA au documentat, de asemenea, o incidenţă foarte scăzută a miopatiei cu statine asociată cu niacina.47 Niacina cu eliberare prelungită, care are o rată foarte scăzută de hepatoxocitate, mai ales în comparaţie cu niacina cu eliberare susţinută, are foarte puţine rapoarte de miopatie în baza de date a sutelor de mii de reţete AER scrise în combinaţie cu câteva mii de baze de date. Prin urmare, datele AER, deşi nu sunt concludente, susţin siguranţa dozelor de niacină cu eliberare prelungită de până la 2 g/zi în combinaţie cu o statină.

În ceea ce priveşte terapia cu fibraţi, pare să existe o diferenţă semnificativă clinic în ceea ce priveşte siguranţa cu combinaţia de gemfibrozil în comparaţie cu fenofibrat plus o statină. Cel puţin 60 de cazuri de miopatie cu gemfibrozil-statina au fost în literatura medicală, comparativ cu 2 cazuri de fenofibrat în combinaţie cu o statină. Evaluările bazei de date FDA AER au documentat că, după corectarea pentru utilizarea pe bază de prescripţie medicală, rata miopatiei pentru gemfibrozil în comparaţie cu o statină este de 30 de ori mai mare decât terapia combinată cu fenofibrat (Tabelul 26-7).48,49 Cerivastatina, în combinaţie cu gemfibrozil, a fost asociată cu mai mult de 4000 de ori în comparaţie cu rata terapiei b, statilysisrha şi statilysisrha. au fost raportate numeroase decese, ducând la eliminarea cerivastatinei de pe piaţa mondială. O analiză a mai multor date privind prescripţia medicală gestionată şi evenimentele de spitalizare a estimat că rata rabdomiolizei care necesită spitalizare de la cerivastatina în combinaţie cu gemfibrozil a fost de cel puţin 1 din 10 pacienţi. Studiul asupra lipidelor şi diabetului (LDS),50 cu un design factorial 2 x 2, a folosit terapia combinată cu cerivastatin/fenofibrat sau placebo la diabetici şi a înrolat peste

2000 de pacienţi (mai mult de 1000 timp de mai mult de 12 săptămâni) pe cerivastatin şi fenofibrat înainte ca studiul să fie întrerupt când cerivastatina a fost retrasă de pe piaţă. La cei peste 2000 de pacienţi trataţi cu combinaţia de cerivastatin şi fenofibrat, nu au existat raportări de caz de miopatie. În studiul FIELD, aproximativ 1000 de pacienţi erau trataţi atât cu fenofibrat, cât şi cu o statină şi nu au fost raportate cazuri de rabdomioliză. Într-o evaluare a bazei de date a Administraţiei Veteranilor pe o perioadă de 2 ani (1 octombrie 2002 până la 30 septembrie 2003), au existat 93 677 de pacienţi trataţi cu o combinaţie de gemfibrozil şi statină şi 1830 de pacienţi trataţi cu fenofibrat cu o statină în timpul perioadei de evaluare. Pe parcursul celor 2 ani de evaluare, au existat 149 de cazuri de rabdomioliză sau necroză tubulară acută la cei 93 677 de pacienţi trataţi cu gemfibrozil cu orice statină, cu o rată globală de 0,16%. Nu au fost raportate cazuri de rabdomioliză sau necroză tubulară acută la 1830 de pacienţi trataţi cu fenofibrat cu orice statină.51 Prin urmare, datele AER sau informaţiile din studiul LDS susţin o marjă de siguranţă mult mai mare pentru combinarea fenofibratului cu o statină decât gemfibrozil.

Motivul pentru tendinţa mult mai mare a gemfibrozilului de a creşte riscul de miopatie cu o statină se datorează cel mai probabil diferenţei interacţiunilor farmacocinetice dintre cei doi fibraţi. Statinele lipofile sunt hidrolizate de enzimele citocromului P450 pentru a creşte solubilitatea în apă pentru excreţia renală. Statinele sunt, de asemenea, metabolizate printr-o altă cale secundară cunoscută sub numele de glucuronidare. Gemfibrozil foloseşte aceeaşi familie de enzime de glucuronidare ca şi statinele, dar fenofibratul foloseşte o familie diferită de enzime. Aceasta explică creşterea marcată a ASC pentru statine în asociere cu gemfibrozil, deşi fenofibratul nu are efecte semnificative asupra nivelului de statine în sânge. Gemfibrozil este, de asemenea, un inhibitor puternic al citocromului P450 2C8, care este o cale metabolică pentru cerivastatina. Creşterea mai proeminentă a ASC pentru gemfibrozil şi cerivastatin se poate datora atât efectului CYP 2C8, cât şi al glucuronidării. Rosiglitazona şi repaglinida sunt, de asemenea, metabolizate CYP 2C8, iar concentraţiile sanguine sunt crescute în asociere cu gemfibrozil, dar nu şi cu fenofibrat. Prin urmare, gemfibrozilul este problematic nu numai pentru terapia combinată cu statine, ci şi pentru utilizarea cu medicamentul antidiabetic care utilizează calea CYP 2C8. La pacienţii diabetici care au beneficii documentate ale terapiei cu statine, dar un risc rezidual ridicat, terapia combinată cu fenofibrat pare cel mai potrivit tratament suplimentar pentru a îmbunătăţi în continuare profilul lipidic, dacă este necesar, şi pentru a evita problemele semnificative de siguranţă asociate cu terapia cu gemfibrozil. Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) este în curs de desfăşurare pentru a determina beneficiul clinic sporit al adăugării de fenofibrat la regimul pacienţilor cu terapie cu simvastatină şi Intervenţia aterotrombozei în sindromul metabolic cu HDL scăzut/trigliceride ridicate şi impactul asupra rezultatelor sănătăţii globale (AIM-HIGH) evaluând potenţialul beneficiu clinic al pacientilor cu HDL-C cu creşterea beneficiului clinic al HDL-C. cu CHD şi sindrom metabolic.

ACIZI GRASOS OMEGA-3

De la observarea efectelor marcate de scădere a TG ale hrănirii somonului la pacienţii cu hipotrigliceridemie severă, acizii graşi omega-3 marini au fost utilizaţi clinic ca terapie

pentru dislipidemie.52 Într-o revizuire cuprinzătoare a studiilor umane, Harris a raportat că 4 g/zi de acizi graşi omega-3 marini au scăzut cu 32% DL serice la acizii graşi marini cu 325% DL serice. 5% până la 10% şi un efect neutru asupra colesterolului HDL (+1% până la 3%).53 Există o relaţie doză-răspuns între aportul de acizi graşi omega şi scăderea TG, dar chiar şi aporturile mici pot produce reduceri semnificative.54,55 Trigliceridemia postprandială este deosebit de sensibilă la mecanismele cronice de ulei de peşte, cum ar fi consumul mai mic de ulei de peşte56. fibrat sau niacina, sunt destul de bine stabilite, dar pentru acizii graşi omega-3, hipotrigliceridemia nu este bine înţeleasă.

Acizii graşi Omega-3 reglează cel puţin patru receptori nucleari metabolici care au ca rezultat repartizarea combustibilului metabolic (adică, acizii graşi) departe de depozitarea TG şi spre oxidare (Fig. 26-7). Acest efect este mediat de o reducere marcată a SREBP1-c, principalul comutator genetic care controlează lipogeneza. Odată cu reducerea sintezei TG şi creşterea oxidării acizilor graşi în hepatocit, există un substrat scăzut pentru sinteza şi secreţia VLDL. În plus, acidul gras omega-3, ca grăsime nesaturată, poate suferi peroxidare care pare să stimuleze degradarea APO B, ducând, de asemenea, la reducerea secreţiei de VLDL. O reducere a secreţiei VLDL permite un clearance-ul postprandial îmbunătăţit al chilomicronilor, dar şi acizii graşi omega-3 par să stimuleze direct activitatea lipoprotein lipazei.57

O formulă de ulei de peşte marin foarte purificat, de calitate farmaceutică, conţine concentraţii mari de acid eicosahexaenoic şi acid docosahexaenoic (440 mg EPA şi, respectiv, 360 mg DHA, pentru un total de 800 mg EPA + DHA), împreună cu 4 mg (6 unităţi internaţionale) capsulă de vitamina E 1 g în fiecare capsulă. Uleiurile marine grase omega-3 prescrise sunt indicate pentru tratamentul hipertrigliceridemiei şi s-a demonstrat în studiile clinice că reduc semnificativ TG serice cu 19% până la 55% la doze de 4 capsule/zi atunci când sunt administrate pe perioade de la 6 săptămâni la câţiva ani. De asemenea, uleiul marin creşte modest LDL-C, creşte nivelul HDL-C şi afectează favorabil dimensiunea particulelor de lipoproteine şi distribuţia subclaselor. Atunci când este combinat cu gemfibrozil şi simvastatină, uleiul marin reduce nivelul de TG cu 37% şi, respectiv, 46%. Uleiul marin este bine tolerat, cu puţine efecte secundare, altele decât simptomele uşoare legate de tractul gastro-intestinal. Mai exact, nu au fost raportate efecte adverse cu privire la hiperglicemie, sângerări anormale, creşteri ale enzimelor musculare sau hepatice sau anomalii ale funcţiei renale sau nervoase.

TORCETRAPIB

Torcetrapib este primul din clasa inhibitorilor proteinei de transfer al esterului de colesteril (CETP). CETP ajută la transferul de gradient de masă egal al esterului de colesteril de la HDL la particulele care conţin ApoB (LDL şi VLDL) pentru TG. În prezenţa hipertrigliceridemiei, CETP, prin transferul TG în HDL şi LDL în schimbul esterului de colesteril, are ca rezultat îmbogăţirea cu TG a acestor lipoproteine, care sunt supuse hidrolizei ulterioare de către lipoproteine şi lipaze hepatice pentru a forma un LDL şi HDL mai mic, mai dens. Prin urmare, inhibarea CETP are ca rezultat o creştere marcată a masei şi dimensiunii HDL prin

reducerea metabolismului HDL şi, de asemenea, prin creşterea dimensiunii particulelor LDL.

Observarea nivelurilor ridicate de HDL-C la populaţiile japoneze cu deficienţe în CETP58,59 a condus la conceptul de inhibare a CETP ca o nouă strategie potenţială pentru creşterea substanţială a HDL-C şi pentru tratamentul BCV60, deşi nu este clar dacă familiile cu HDL crescut din cauza deficienţei de CETP au o rată mai mică de BCV. La modelele de iepure s-au folosit atât tehnici biologice, cât şi chimice pentru a suprima activitatea CETP, ducând la creşteri ale nivelurilor de HDL-C şi reduceri ale leziunilor aterosclerotice.61-64 În studiile preliminare, torcetrapib, administrat singur la indivizi tineri sănătoşi65 şi cu sau fără terapie de fond cu statine la indivizii cu niveluri scăzute de HDL66, a demonstrat că la indivizi cu niveluri scăzute de HDL66 a fost administrat singur la indivizi tineri sănătoşi. HDL-C, scăderi modeste ale LDL-C şi creşte dimensiunea particulelor lipidice.

Figura 26-7 Reglarea acizilor graşi Omega-3 a receptorilor nucleari metabolici. NEFA se referă la acizii graşi neesterificaţi care sunt acizi graşi polinesaturaţi omega-3, dar se aplică şi acizilor graşi polinesaturaţi omega-6. Aceşti acizi graşi activează receptorii şi cofactorii nucleari care, la rândul lor, activează sau reprimă genele care reglează metabolismul lipidelor, carbohidraţilor şi acizilor biliari. LXR = receptor X hepatic; FXR = receptor farnesoid X; PPAR = receptorul activator al proliferatorului peroxizomal; HNF-4 = factor nuclear hepatic-4; RXR = receptor retinoid X; FABP = proteina de legare a acizilor grasi; SHP = partener heterodimer mic; SREBP-1c = proteina-1c care leagă elementul reglator de sterol.

Sa demonstrat că o doză de 60 mg de torcetrapib creşte HDL cu 45% şi scade LDL cu 8%.67 Torcetrapib este în general bine tolerat, dar există o creştere a tensiunii arteriale în funcţie de doză. Doza de 60 mg, care este doza unică care este evaluată într-un program mare de fază II, este asociată cu o creştere medie de aproximativ 2 mm a tensiunii arteriale sistolice. Beneficiile clinice ale torcetrapibului asupra aterosclerozei, aşa cum au fost evaluate prin ecografie coronariană intravasculară şi prin ecografie carotidiană şi un studiu mare de morbiditate cardiovasculară, sunt în prezent în curs de desfăşurare pentru a testa ipoteza că creşterea HDL prin inhibarea CETP are ca rezultat un beneficiu cardiovascular.

CONCLUZIE

Reducerea riscului rezidual de CHD pentru pacienţii sub terapie cu statine rămâne o provocare clinică importantă. Ipoteza „mai mic cu atât mai bine” a fost bine documentată de studiile clinice, dar chiar şi cu niveluri scăzute de colesterol LDL, pacienţii cu diabet zaharat, sindrom metabolic şi alţi factori de risc necontrolaţi continuă să aibă o rată de evenimente CV relativ ridicată. Terapia combinată care îmbunătăţeşte şi mai mult profilul lipidic pare a

fi frecvent necesară pentru pacienţii cu risc foarte mare care nu au atins încă ţinta terapeutică opţională. Utilizarea terapiei combinate a fost afectată de antecedentele de risc crescut de miopatie cu gemfibrozil în asociere cu o statină. Cu toate acestea, alţi agenţi de modificare a lipidelor, cum ar fi sechestranţii acizilor biliari, niacina cu eliberare prelungită, ezetimibul şi fenofibratul, nu au o interacţiune farmacocinetică cu statinele şi par să aibă un risc scăzut de creştere a efectelor secundare legate de statine. Siguranţa îmbunătăţită a acestor agenţi cu o statină a stimulat o nouă eră a studiilor clinice care evaluează potenţialele beneficii clinice ale terapiei combinate.

Referinţe

LaRosa JC, Grundy SM, Tratarea către noi ţinte (TNT) Investigators şi colab: Scăderea intensivă a lipidelor cu atorvastatină la pacienţii cu boală coronariană stabilă. N Engl J Med 2005; 352:1425-35.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN şi colab.: Implicaţii ale studiilor clinice recente pentru Ghidurile III de tratament pentru adulţi din Programul naţional de educaţie pentru colesterol. Circulation 2004;110:227-39.

Davidson MH, Maki, KC, Pearson TA şi colab.: Rezultatele programului naţional de educaţie pentru colesterol (NCEP) care utilizează sondajul Novel E-Technology (NEPTUNE) II şi implicaţiile pentru tratament conform recomandărilor recente ale grupului de redactare NCEP. Am J Cardiol 2005;96:556-63.

Studiu de protecţie a inimii Grup de colaborare: MRC/BHF Studiu de protecţie a inimii privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20.536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2002;360:7-22.

Nissen SE, Tuzcu EM; INVERSARE Investigatorii şi colab.: Efectul terapiei intensive comparativ cu terapia moderată pentru scăderea lipidelor asupra progresiei aterosclerozei coronariene: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;291:1071-80.

Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Colesterol (ARBITER) 2: Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo al niacinei cu eliberare prelungită asupra progresiei aterosclerozei la pacienţii de prevenţie secundară trataţi cu statine. Tiraj 2004;110:3512-17.

Kreisberg RA: Niacina: O dilemă terapeutică: „Băutura unui om este otrava altuia”. Am J Med 1994;97:313-16.

Guyton JR: Efectul niacinei asupra bolilor cardiovasculare aterosclerotice. Am J Cardiol 1998;82(12A):18U-23U.

Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa unei niacine cu eliberare prelungită (Niaspan): Un studiu pe termen lung. Am J Cardiol 82(12A):74U-81U.

Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacina scade eliminarea lipoproteinei de înaltă densitate apolipoproteină AI, dar nu esterul colesterolului de către celulele Hep G2: Implicaţie pentru transportul invers al colesterolului. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2020-28.

Kamanna VS, Kashyap ML: Mecanismul de acţiune al niacinei asupra metabolismului lipoproteinelor. Curr Atheroscler Rep 2000;2:36-46.

Gray DR, Morgan T, Chretien SD şi colab: Eficacitatea şi siguranţa niacinei cu eliberare controlată la veteranii dislipoproteinemici. Ann Intern Med 1994;121:252-58.

Bays H: Terapie medicamentoasă combinată existentă şi experimentală pentru colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate. Am J Cardiol 2002; 90(10B): 30K-43K.

Davidson MH: Terapie combinată pentru dislipidemie: Consideraţii privind siguranţa şi reglementările. Am J Cardiol 2002;90(10B): 50K-60K.

Kashyap ML, McGovern ME, Berra K şi colab.: Siguranţa şi eficacitatea pe termen lung a unei formulări de niacină/lovastatina administrată o dată pe zi pentru pacienţii cu dislipidemie. Am J Cardiol 2002;89:672-78.

Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA şi colab: Eficacitatea dozării o dată pe noapte a niacinei cu eliberare prelungită în monoterapie şi în combinaţie pentru hipercolesterolemie. Am J Cardiol 1998; 82:737-43.

Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL şi colab.: Efecte benefice ale terapiei combinate colestipol-niacină asupra aterosclerozei coronariene şi a grefelor de bypass venos coronarian. JAMA 1987; 257:3233-40.

Grupul de cercetare al proiectului de medicamente coronariene: Clofibratul şi niacina în boala coronariană. JAMA 1975;231:360-81.

Canner PL, Berge KG, Wenger NK şi colab.: Mortalitatea de cincisprezece ani la pacienţii din Proiectul de medicamente coronariene: beneficiu pe termen lung cu niacină. J Am Coll Cardiol 1986;8:1245-55.

Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regresia bolii coronariene ca rezultat al terapiei intensive de scădere a lipidelor la bărbaţi cu niveluri ridicate de apolipoproteină B. N Engl J Med 1990; 323:1289-98.

Brown BG, Zhao XQ, Chait A şi colab: Simvastatină şi niacină, vitamine antioxidante sau combinaţia pentru prevenirea bolilor coronariene. N Engl J Med 2001;345:1583-92.

Carlson LA, Rosenhamer G: Reducerea mortalităţii în studiul de prevenire secundară a bolilor cardiace ischemice de la Stockholm prin tratamentul combinat cu clofibrat şi acid nicotinic. Acta Med Scan 1988;223:405-18.

Morgan JM, Baksh RI, Stanton M şi colab: Efectele benefice ale niacinei cu eliberare prelungită asupra distribuţiei subclaselor de lipoproteine la pacienţii cu dislipidemie mixtă.

Rezumat prezentat la XIV Simpozion Internaţional de Droguri care Afectează Metabolismul Lipidic. New York: 9-12 septembrie 2001.

Sakai T, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacina, dar nu gemfibrozil, creşte selectiv Lp-AI, o subfracţie cardioprotectoare a HDL, la pacienţii cu colesterol HDL scăzut. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1783-89.

Asztalos BF, Batista M, Horvath KV şi colab.: Modificarea concentraţiei de 1 HDL prezice progresia stenozei arterei coronare. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:847-52.

Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al Grupului de experţi al Programului naţional de educaţie în domeniul colesterolului (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulţi (panoul III de tratament pentru adulţi). JAMA 2001;285:2486-97.

Canner PL, Furberg CD, McGovern ME: Niacina scade infarctul miocardic şi mortalitatea totală la pacienţii cu insuficienţă la glucoză a jeun sau intoleranţă la glucoză: Rezultatele de la Proiectul de medicamente coronariene (rezumat). Tiraj 2002;106:II-636.

Canner PL, Furberg CD, Terrin ML şi colab: Beneficiile niacinei în funcţie de starea glicemică la pacienţii cu infarct miocardic vindecat (din Proiectul de medicamente coronare). Am J Cardiol 2005;95: 254-57.

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME şi colab.: Eficacitatea, siguranţa şi tolerabilitatea niacinei o dată pe zi pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu diabetul de tip 2: Rezultatele evaluării controlului diabetului zaharat şi evaluării eficacităţii studiului Niaspan. Arch Intern Med 2002;162:1568-76.

Fruchart JC, Staels B, Duriez P: Rolul acizilor fibrici în ateroscleroză. Curr Atheroscler Rep 2001;3:83-92.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D şi colab.: Diabet, insulină plasmatică şi boli cardiovasculare: Analiza de subgrup de la Departamentul Afacerilor Veteranilor Trial de intervenţie cu lipoproteine de înaltă densitate (VA-HIT), Arch Intern Med 2002;162: 2597-2604.

Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ şi colab.: Bezafibrat pentru prevenirea secundară a infarctului miocardic la pacienţii cu sindrom metabolic. Arch Intern Med 2005;165:1154-60.

Keech A, Simes RJ; Investigatorii FIELD Study, et al: Efectele terapiei pe termen lung cu fenofibrat asupra evenimentelor cardiovasculare la 9795 de persoane cu diabet zaharat de tip 2 (studiul FIELD): studiu controlat randomizat. Lancet 2005;366:1849-61.

Adkins JC, Faulds D: Fenofibrat micronizat: o revizuire a proprietăţilor sale farmacodinamice şi a eficacităţii clinice în gestionarea dislipidemiei. Drugs 1997;54:615-33.

Wen X, Wang JS, Backman JT şi colab.: Gemfibrozil este un inhibitor puternic al citocromului uman P450 2C9. Drug Metab Dispos 2001;29:1359-61.

Davidson MH: Controversa în jurul siguranţei cerivastatinei. Expert Opin Drug Saf 2002;1:207-12.

Davidson MH: Terapie combinată pentru dislipidemie: Consideraţii privind siguranţa şi reglementările. Am J Cardiol 2002;90(10B): 50K-60K.

Niemi M, Neuvonen PJ, Kivisto KT: Efectul gemfibrozilului asupra farmacocineticii şi farmacodinamicii glimepiridei. Clin Pharmacol Ther 2001;70:439-45.

Niemi M, Backman JT, Granfors M, et al: Gemfibrozil creşte considerabil concentraţiile plasmatice ale rosiglitazonei. Diabetologia 2003;46:1319-23.

Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B şi colab.: Studii mecanice asupra interacţiunilor metabolice dintre gemfibrozil şi statine. J Pharmacol Exp Ther 2002;301:1042-51.

Davidson MH: Combinaţie statină/fibrat la pacienţii cu sindrom metabolic sau diabet: evaluarea riscurilor interacţiunilor farmacocinetice medicamentoase. Expert Opin Drug Saf 2006;5:145-156.

Hennuyer N, Tailleux A, Torpier G şi colab: PPARalpha, dar nu PPARgamma, activatorii scad leziunile aterosclerotice încărcate de macrofage într-un model de şoarece nediabetic de dislipidemie mixtă. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1897-902.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D şi colab.: Gemfibrozil pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la bărbaţii cu niveluri scăzute de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. N Engl J Med 1999;341:410-18.

Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P şi colab: Efectele comune ale trigliceridelor serice şi ale concentraţiilor de colesterol LDL şi colesterol HDL asupra riscului de boală coronariană în Studiul Helsinki Heart: Implicaţii pentru tratament. Tiraj 1992; 85:37-45.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) http://www.accordtrial.org/public/index.cfm accesat 6-3-05.

Grundy SM, Vega LG, Yuan Z şi colab.: Eficacitatea şi tolerabilitatea simvastatinei plus fenofibrat pentru hiperlipidemia combinată (procesul SAFARI). Am J Cardiol 2005;95: 462-68.

Davidson MH: Reducerea riscului rezidual pentru pacienţii trataţi cu statine: Rolul potenţial al terapiei combinate. Am J Cardiol 2005;96(suppl):3K-13K.

Jones PH, Davidson MH: Rata de raportare a rabdomiolizei cu fenofibrat + statină faţă de Gemfibrozil + orice statină. Am J Cardiol 2005;1:120-22.

Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH: Riscul de evenimente adverse cu fibraţi. Am J Cardiol 2004;94:935-38.

Unitatea de studii pentru diabet de la Universitatea din Oxford: Terapia combinată cu statine şi fibraţi în diabetul de tip 2: Rezultatele studiului privind lipidele în diabet (rezumat). Diabet 2003;52:A74.

Departamentul Afacerilor Veteranilor din SUA: Grupul strategic de asistenţă medicală pentru managementul beneficiilor în farmacii. Raport privind siguranţa fibrilelor statine. http://www.vapbm.org/Safety%20Reports/87ry38statin- fibrate-Final.pdf

Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, et al: Reducerea lipidelor plasmatice, lipoproteinelor şi apoproteinelor prin uleiuri de peşte dietetice la pacienţii cu hipertrigliceridemie. N Engl J Med 1985; 312:1210-16.

Harris WS: acizi graşi n-3 şi lipoproteine serice: studii pe oameni. Am J Clin Nutr 1997;65(5 Suppl):1645S-54S.

Maki KC, Van Elswyk ME, McCarthy D şi colab.: Răspunsuri lipidice la un supliment alimentar de acid docosahexaenoic la bărbaţi şi femei cu niveluri sub medie de colesterol cu lipoproteine de înaltă densitate. J Am Coll Nutr 2005;24(3):189-99.

50. Davidson MH, Maki KC, Kalkowski J şi colab.: Efectele acidului docosahexaenoic asupra lipoproteinelor serice la pacienţii cu hiperlipidemie combinată: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Nutr 1997;16:236-43.

Park Y, Harris WS: Suplimentarea cu acizi graşi Omega-3 accelerează clearance-ul trigliceridelor chilomicronilor. J Lipid Res 2003;44:455-63.

Davidson MH: Mecanismele efectului hipotrigliceridemic al acizilor graşi omega-3 marini. Am J Cardiol 2006;98 (4 Suppl 1):27-33.

Inazu A, Brown ML, Hesler CB şi colab.: Niveluri crescute de lipoproteine de înaltă densitate cauzate de o mutaţie comună a genei proteinei de transfer a colesteril-esterilor. N Engl J Med 1990;323:1234-38.

Brown ML, Inazu A, Hesler CB şi colab.: Baza moleculară a deficienţei proteinei de transfer lipidic într-o familie cu lipoproteine de înaltă densitate crescute. Nature 1989;342:448-51.

Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ şi colab.: Proteina de transfer a esterului de colesteril: O ţintă nouă pentru creşterea HDL şi inhibarea aterosclerozei. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:160-67.

Sugano M, Makino N, Sawada S şi colab.: Efectul oligonucleotidelor antisens împotriva proteinei de transfer a esterului de colesteril asupra dezvoltării aterosclerozei la iepurii hrăniţi cu colesterol. J Biol Chem 1998;273:5033-36.

Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ şi colab.: Anticorpii induşi de vaccin inhibă activitatea CETP in vivo şi reduc leziunile aortice într-un model de iepure de ateroscleroză. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2106-12.

Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K şi colab.: Un inhibitor al proteinei de transfer al esterului de colesteril atenuează ateroscleroza la iepuri. Nature 2000;406:203-7.

Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA şi colab.: Inhibitorul CETP torcetrapib creşte HDL şi previne ateroscleroza aortică la iepuri. Prezentat la cel de-al XV-lea Simpozion Internaţional privind Medicamentele care Afectează Metabolismul Lipidic, 24-27 octombrie 2004, Veneţia, Italia.

Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB şi colab.: Creşterea lipoproteinei de înaltă densitate la oameni prin inhibarea proteinei de transfer al esterului de colesteril: un studiu iniţial cu doze multiple de torcetrapib. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:490-97.

Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML şi colab.: Efectele unui inhibitor al proteinei de transfer de ester de colesteril asupra colesterolului HDL. N Engl J Med 2004;350:1505-15.

Bays H, McKenney JM, Davidson M: Terapie combinată cu Torcetrapib/atorvastatină. Expert Rev Cardiovasc Ther 2005;3: 789-820.

Capitolul 27

Medicamente pentru LDL-Colesterol crescut

Neil J. Stone

CUPRINS CAPITOLUL

Inhibitori de HMGCoA-reductază 528

Mecanismul beneficiului statinelor 531

Sechestranţi ai acizilor biliari 534

Esteri de stanoli vegetali 536

INHIBITORI DE HMGCoA-REDUCTAZĂ

Inhibitorii de HMGCoA-reductază sau „statine” sunt inhibitori competitivi ai etapei de limitare a vitezei a sintezei colesterolului hepatic. Acest lucru duce la o reducere a

concentrației de colesterol din hepatocite, cu o reglare ulterioară a receptorilor de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) care sporesc clearance-ul LDL.1 Statinele scad atât subclasele LDL mari, cât şi subclasele mici.2 Pe lângă efectele asupra LDL, lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL) şi lipoproteinele cu densitate foarte scăzută (lipoproteinele cu densitate foarte scăzută) sunt scazute de statinele VLD3. fracţiunile sunt reduse la procente similare prin terapia cu statine. Astfel, statinele sunt medicamente eficiente pentru scăderea atât a LDL-C cât şi a lipoproteinelor bogate în trigliceride. Ele sunt indicate la acei indivizi cu creşteri ale acestor lipoproteine din motive genetice, cum ar fi hipercolesterolemia familială, apo B familial defect, hiperlipidemia familială combinată şi tipul 3 (boala de îndepărtare a resturilor). De asemenea, sunt indicaţi la majoritatea adulţilor cu diabet zaharat4, insuficienţă renală5 şi pentru dislipidemia întâlnită la primitorii de transplant renal şi cardiac.6 Grupul de tratament pentru adulţi III (ATP III) recomandă statinele ca cea mai eficientă clasă de medicamente pentru scăderea LDL-C în reducerea riscului de CHD atât în prevenţia primară, cât şi în cea secundară.7

Efecte asupra lipidelor şi lipoproteinelor

Toţi membrii clasei de statine reduc nivelurile de LDL-C într-un mod dependent de doză. Această relaţie doză-răspuns este log-liniară. Aceasta înseamnă că, deşi doza iniţială scade LDL-C de la 25% la 45%, dublările suplimentare ale dozei de statine au ca rezultat doar o scădere suplimentară de 6% până la 7% a LDL-C.8 Cu toate acestea, răspunsul la statine de la indivizi variază, iar indivizii care sunt hipo- sau hiper-responsivi la o statină menţin acest răspuns cu alte statine, utilizând o doză moderată de hiperlipide. statina puternică generează scăderea colesterolului nu numai în LDL, ci şi în lipoproteinele rămase bogate în trigliceride (TGRL) în starea de post şi hrănire.10 Acest lucru permite atingerea obiectivelor atât LDL, cât şi non-HDL-C.

Statinele disponibile iniţial (lovastatin, pravastatin şi simvastatin) au fost derivate din fermentaţia fungică.11 Ulterior, formele sintetice (fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin şi rosuvastatin) au devenit disponibile.12 Cerivastatina, cea mai puternică dintre toate statinele introduse până în prezent, a avut o incidenţă inacceptabilă de pe piaţă după ce a fost retrasă până în prezent. şi rabdomioliză.13,14 Ultima reacţie a fost mai probabilă atunci când cerivastatina a fost combinată cu gemfibrozil.

O analiză a datelor din studiile clinice a indicat că dozele iniţiale de statine (Tabelul 27-1) ar trebui să asigure o reducere de cel puţin 30% a LDL-C.12 Trigliceridele sunt scăzute cu statine aproximativ proporţional cu gradul de scădere a LDL-C, 15% până la 30%, o mărime a efectului care de obicei nu este adecvată pentru normalizarea rezultatelor terapiei cu trigliceri nu creşteri moderate în tratamentul cu statine15. de chilomicroni încărcaţi cu trigliceride. Astfel, statinele nu trebuie utilizate atunci când hipertrigliceridemie severă sugerând chilomicronemia este prezentă. Statinele afectează nivelurile de HDL-C într-un grad variabil şi nu există nicio relaţie între gradul de scădere a LDL-C şi modificarea HDL-C16. Rosuvastatina, simvastatina şi pravastatina par să crească HDL-C mai mult decât atorvastatina, de exemplu. În studiul PROVE-IT-TIMI 22, scăderea standard a LDL-C cu pravastatina la subiecţii cu sindrom coronarian acut a fost asociată cu o creştere

procentuală mai mare a HDL-C decât cea observată cu scăderea intensivă a LDL-C cu atorvastatina. În PROVE-IT-TIMI 22, acei indivizi cu cea mai mare scădere a LDL-C au avut cea mai mare scădere a evenimentului.17 Statinele în doze moderate nu scad Lp(a), deşi un studiu pe subiecţi heterozigoţi cu hipercolesterolemie familială (FH) a arătat o scădere a nivelurilor Lp(a) cu 80 mg de atorvastatina şi markeri de oxidare mai scazuţi18, cum ar fi ator statină şi markeri de oxidare18. CRP de înaltă sensibilitate, precum şi fosfolipaza A2 (Lp-PLA2) asociată cu lipoproteinei.19 Statinele scad hs-CRP la pacienţii cu prevenţie primară şi secundară, iar rezultatul este observat încă de la 12 săptămâni.20 Pentru hs-CRP, scăderea este în principal independentă de scăderea LDL-C, spre deosebire de media LDL indusă în mod mare de PLA2. reducerea LDL-C. Lovastatina a fost eficientă în rândul acelor indivizi cu un raport dintre total şi HDL-C care a fost mai mic decât mediana şi un nivel hs-CRP mai mare decât mediana într-un studiu de prevenţie primară.21 În schimb, lovastatina a fost ineficientă printre subiecţii din acest studiu, cu un raport dintre total şi HDL-C şi un nivel hs-CRP care au fost ambele mai mici decât mediana. De asemenea, pacienţii cu sindrom coronarian acut care au niveluri scăzute de Hs-CRP după terapia cu statine au rezultate clinice mai bune decât cei cu niveluri mai mari de hs-CRP, indiferent de nivelul rezultat de

LDL-C.22 Dacă hs-CRP ar trebui să fie o ţintă co-egale cu LDL-C pentru reducerea riscului de CHD, aşteaptă rezultatele definitive ale studiilor clinice.

Proprietăţi farmacocinetice

Statinele disponibile diferă în ceea ce priveşte liposolubilitatea, timpul de înjumătăţire şi clearance-ul hepatic şi renal23,24 (Tabelul 27-2). Câteva dintre statine sunt metabolizate extensiv de căile CYP ale sistemului citocromului P450. Fluvastatina este metabolizată de 2C9, în timp ce atorvastatina, lovastatina şi simvastatina sunt metabolizate de 3A4. Rosuvastatina este metabolizată doar slab de către 2C9, iar pravastatina nu este metabolizată deloc. Aceste proprietăţi pot avea importanţă clinică. De exemplu, la pacienţii cu insuficienţă renală, atorvastatina şi fluvastatina pot avea avantaje deoarece în esenţă nu sunt eliminate renal. De asemenea, pentru acei pacienţi care necesită tratament prelungit cu eritromicină sau claritromicină, antibiotice care inhibă metabolismul statinelor de către sistemul 3A4 P450, cum ar fi atorvastatina, simvastatina şi lovastatina, clinicienii ar trebui să ia în considerare o statină alternativă.

Interacţiuni medicamentoase

Siguranţa nu este un efect de clasă deoarece statinele variază în ceea ce priveşte căile lor de excreţie şi impactul asupra metabolismului lor de către alte medicamente, în special cele care afectează sistemul P450.25 Statinele, în special simvastatina, trebuie utilizate în doze mici şi monitorizate regulat dacă sunt administrate concomitent cu amiodarona sau verapamil. Medicii ar trebui să fie conştienţi de faptul că eritromicina; claritromicină; antifungice azolice, cum ar fi ketoconazol; inhibitori de protează; iar cantităţile mari de suc de grepfrut pot creşte concentraţiile de statine la starea de echilibru. Fluvastatina

Tabelul 27-1 Statine-Doze clinice eficiente

este metabolizat pe calea 2C9, iar concentraţiile de fluconazol şi warfarină pot creşte concentraţiile de statine. Deoarece rosuvastatina este metabolizată doar slab de către 2C9, nu interacţionează semnificativ cu fluconazolul. Pravastatina nu este metabolizată deloc de către sistemul P450, dar inhibitorii de protează îi pot scădea concentraţia. Toate statinele pot interacţiona cu ciclosporina şi cu alte medicamente hipolipemiante, cum ar fi fibraţii şi acidul nicotinic; warfarină; şi digoxina.26 Ciclosporina este utilizată pe scară largă la pacienţii cu transplant. Ciclosporina este foarte solubilă în lipide şi o parte semnificativă este legată de lipoproteine. Creşte concentraţiile de LDL-C şi Lp(a). Afectează mai puţin fluvastatina.27 Gemfibrozil afectează glucuronidarea statinelor, rezultând la rândul său o concentraţie mai mare de statine şi o toxicitate crescută, ceea ce duce la o incidenţă inacceptabil de mare a rabdomiolizei atunci când este combinat cu cerivastatina. Fenofibratul administrat concomitent nu creşte concentraţiile de statine şi este acum fibratul de elecţie atunci când terapia cu fibrat şi statine sunt combinate. Atât fluvastatina, cât şi warfarina sunt metabolizate prin calea P450 2C9. Deoarece rapoartele de caz au indicat modificări ale nivelurilor de warfarină cu alte statine care nu sunt metabolizate în acest mod, până când sunt disponibile date mai definitive, pacienţii trataţi cu warfarină trebuie să îşi monitorizeze îndeaproape INR după începerea tratamentului cu statine.28 Statinele pot creşte concentraţiile de digoxină prin inhibarea transportului glicoproteinei P.29.

Deşi au existat raportări timpurii de miozită cu combinaţii de statine şi acid nicotinic, acest lucru nu a fost raportat în studiile unei forme cu eliberare prelungită de acid nicotinic.30 Acest lucru se poate referi la incidenţa mai mare a hepatotoxicităţii cu formele cu acţiune prelungită de acid nicotinic şi la nivelurile crescute de statine care rezultă din afectarea hepatică.

Eficacitate

Studii angiografice

Un deceniu de studii angiografice dublu-orb, randomizate, controlate au demonstrat că tratamentul cu statine ar putea reduce semnificativ progresia aterosclerozei.31 Thompson a subliniat importanţa statinelor în scăderea lipoproteinelor non-HDL şi a LDL-C în aceste studii. Studiul post-grefă de bypass coronarian (post CABG) a demonstrat valoarea LDL-C mai scăzută atinsă cu un tratament mai intens cu statine (lovastatina) la acei subiecţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de bypass coronarian.

cu reducerea LDL-C la doar 132 până la 136 mg/dL. Cercetătorii au descoperit progresia aterosclerotică întârziată în grefe la 4 până la 5 ani. Un studiu angiografic informativ a înrolat 341 de subiecţi cu boală coronariană stabilă, funcţie ventriculară stângă relativ normală şi un LDL-C mai mare de 115 mg/dL, care au fost trimişi pentru angioplastie.

Deşi rata evenimentelor CHD a fost cu 36% mai mică în grupul cu statine, valoarea P obținută nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic datorită ajustării pentru mai multe analize la proces. La o examinare mai atentă, terapia intensivă cu statine a avut cel mai mare efect în reducerea procedurilor de revascularizare şi a spitalizărilor pentru agravarea anginei. Folosind ultrasunete intravasculare, un studiu multicentric a arătat că terapia intensivă cu statine (atorvastatina 80 mg/zi) a avut un efect semnificativ mai mare asupra obiectivului primar (modificarea procentuală a volumului ateromului) decât o doză moderată de statină (pravastatina 40 mg/zi). pravastatina 40 mg/zi. De notat, cei atribuiţi atorvastatinei 80 mg/zi au avut niveluri semnificativ mai mici de hs-CRP decât cei atribuiţi pravastatinului 40 mg/zi. O'Keefe şi colegii au trasat rezultatele studiilor angiografice majore care arată beneficiul crescând al scăderii LDL-C până la un LDL-C mai mic de 80 mg/zi (Fig. 27-1).35

RMN-ul de suprafață/transesofagian a fost utilizat pentru a monitoriza reducerea plăcii aterosclerotice (AP) indusă de statine.36 Regresia AP şi remodelarea inversă au fost detectate cu acurateţe prin RMN la doar 6 luni de la inițierea terapiei cu statine şi, deloc surprinzător, a fost asociată cu reducerea LDL-C.

Studii clinice la scară largă

Statinele s-au dovedit eficiente în studiile de prevenire primară şi de prevenire secundară (Tabelele 27-3 şi 27-4). După cum ar fi de aşteptat, reducerea riscului absolut este mai mare în studiile de prevenire secundară, rezultând o curbă de reducere a evenimentelor LDL-C mai abruptă decât cea observată în studiile de prevenire primară. Studiul mare de protecţie a inimii a demonstrat un beneficiu semnificativ pentru mortalitatea totală şi evenimentele coronariene la subiecţii cu risc crescut de apariţie a unui eveniment coronarian atribuit simvastatinului 40 mg pe zi, comparativ cu placebo. Beneficiul creşte odată cu durata terapiei. Incidenţa accidentului vascular cerebral ischemic a fost, de asemenea, redusă substanţial prin terapia cu statine.38 Nu a avut loc o creştere semnificativă a toxicităţii hepatice sau musculare, iar terapia cu statine nu a fost asociată cu o creştere a cancerului, bolilor respiratorii sau sinuciderii.

Colaborarea Colesterol Treatment Trialists a produs o meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de subiecţi în 14 studii randomizate cu statine (Fig. 27-2).39 Pe o perioadă medie de 5 ani, 8186 subiecţi au murit, 14.348 au avut evenimente vasculare majore şi 5103 au dezvoltat cancer. Diferenţele medii LDL-C la 1 an au variat de la 14 mg/dL la 69 mg/dL, cu o medie de 42 mg/dL în aceste studii. Rezultatele le-au reflectat pe cele observate în Studiul privind protecţia inimii. A avut loc o reducere foarte semnificativă a mortalităţii de toate cauzele, precum şi o reducere semnificativă de 19%.

în mortalitatea coronariană. S-au produs reduceri nesemnificative ale mortalităţii vasculare noncoronare şi ale mortalităţii nonvasculare. Terapia cu statine a redus substanţial infarctul miocardic sau decesul CHD şi revascularizarea coronariană cu aproximativ 25%. Ratele de

accident vascular cerebral letal sau nefatal au fost reduse cu 17% în medie. Reducerea proporţională a evenimentelor vasculare majore a diferit semnificativ (P < 0,0001) în funcţie de reducerea absolută a LDL-C realizată, dar a rămas similară pe tot intervalul de LDL-C studiat. Aceste beneficii au fost semnificative în primul an, dar au fost mai mari în anii următori. În plus, terapia cu statine s-a dovedit a fi sigură, fără creşterea riscului de cancer. Luat în ansamblu, acest set mare de date sugerează că la cei cu CHD cunoscute sau cu risc crescut, tratamentul prelungit cu statine cu reduceri substanţiale de LDL-C ar trebui să ofere beneficii tuturor pacienţilor, indiferent de LDL-C iniţial. Folosirea ghidurilor ATP III cu obiective de LDL-C bazate pe riscul de CHD este totuşi rezonabilă, deoarece beneficiile, riscul, costurile şi problemele de fezabilitate trebuie luate în considerare în diferite grupuri de pacienţi pentru a determina intensitatea terapiei.

MECANISMUL BENEFICIULUI STATINELOR

Deşi scăderea LDL pare să fie motivul principal pentru care statinele produc beneficii cardiovasculare, unii cercetători susţin că există „efecte pleiotrope" asupra disfuncţiei endoteliale, inflamaţiei, coagulării şi regresiei plăcii care explică mai pe deplin modul în care funcţionează statinele40 (Tabelul 27-5). Ei susţin că efectele pleiotrope pot explica beneficiul precoce observat cu statinele în sindromul coronarian acut41 în comparaţie cu efectele benefice, dar întârziate în studiile non-medicamentale de scădere a LDL-C prin bypass ileal parţial.42 Dacă aceste efecte sunt cu adevărat independente de colesterol şi mediate de capacitatea lor de a bloca sinteza intermediară a izoprenoidelor43 este dezbătută că alte LDL-C dezbătute activ. reducerea poate servi ca marker pentru efectele pleiotrope observate cu statine. Acest lucru este susţinut de creşterea beneficiului de la statine la doze mai mari.

Siguranţă

După cum se poate observa din meta-analiza pe scară largă, în studiile clinice, statinele sunt bine tolerate. Cele două efecte secundare majore pe care le întâmpină clinicienii sunt cele care implică ficatul şi muşchii.

Ficat

Un aviz clinic ACC/AHA/NHLBI privind statine a remarcat că transaminazele hepatice crescute induse de statine apar, în general, rar, cu rate sub 2%.12 Aceste creşteri au fost dependente de doză şi mai probabil la dozele cele mai mari. Setarea poate fi, de asemenea, importantă. În studiul PROVE-IT-TIMI 22, incidenţa creşterii semnificative a transaminazelor hepatice a fost de 3,3% în grupul tratat cu atorvastatină faţă de 1,1 în grupul cu pravastatină.17 În cadrul bolii coronariene cronice stabile, studiul Treat to New Targets (TNT) a arătat un ordin scăzut

toxicitate hepatică şi nu a făcut diferenţa între regimurile de atorvastatină cu doze mici şi mari utilizate. Într-adevăr, a fost pus la îndoială dacă creşterea nivelului scăzut al transaminazelor (<2x limita superioară a normalului) constituie o adevărată hepatotoxicitate.

Hepatotoxicitatea asociată cu statine are mai multe trăsături caracteristice.44 Creşterile transaminazelor hepatice sunt de obicei observate în primele 12 săptămâni de terapie. Spre deosebire de situaţia cu hepatotoxicitatea acidului nicotinic, în care simptomele anunţă adesea leziuni hepatice, creşterile transaminazelor hepatice asociate cu statine sunt de obicei asimptomatice. Dovezile de colestază cu icter şi hiperbilirubinemie sunt rare. Progresia spre insuficienţă hepatică demonstrată a fi determinată în mod specific de statine este rară; într-adevăr, în ciuda numărului mare de subiecţi alocaţi cu statine în studiile clinice la scară largă, insuficienţa hepatică indusă de statine nu a fost observată. Când doza de statină este redusă sau există reprovocare cu o altă statină, deseori nu apar creşteri ale transaminazelor hepatice. Când terapia cu statine este oprită, valorile crescute ale transaminazelor hepatice revin la normal. O experienţă de la un HMO mare de cazuri severe de creştere a transaminazelor hepatice (definită ca > 10 ori limita superioară a normalului) a indicat că în 14 din 17 cazuri în care hepatotoxicitatea a fost direct atribuită utilizării statinei, a existat o interacţiune medicamentoasă.45 Deşi au ajuns la concluzia că monitorizarea mai puţin frecventă a enzimelor hepatice a fost rezonabilă pentru majoritatea pacienţilor au justificat că au continuat să fie monitorizate. pentru pacienţii care au primit medicamente concomitente sau care au avut comorbidităţi care le-au crescut riscul de toxicitate hepatică.

Colestaza şi boala hepatică activă sunt enumerate ca contraindicaţii pentru utilizarea statinelor. Pacienţii cu boală hepatică acută, cum ar fi hepatita virală acută sau hepatita alcoolică, nu ar trebui să ia statine până când nu şi-au revenit. Revizuirea citată mai devreme a remarcat că nu s-a demonstrat că statinele agravează rezultatul la persoanele cu creşteri cronice ale transaminazelor din cauza hepatitei B sau C, iar tratamentul hiperlipidemiei poate îmbunătăţi de fapt creşterile transaminazelor la persoanele cu ficat gras.

O abordare rezonabilă de screening pentru cei care iau statine este să verifice un panou hepatic la 6 sau 12 săptămâni după începerea terapiei cu statine şi apoi anual sau după o modificare a dozei sau a stării pacientului. Trebuie luate în considerare testarea mai frecventă dacă există îngrijorări cu privire la starea pacientului, terapia medicamentoasă asociată (de exemplu, acid nicotinic, fibraţi sau alte medicamente care afectează ficatul), obiceiul de alcool sau mediul medical (spital). Dacă pacientul are o boală hepatică stabilă, cum ar fi ficatul gras, şi merită terapie cu statine, iniţial pot fi utilizate doze mici de statine, dar screening-ul ar trebui să fie mai frecvent. Terapia cu statine trebuie oprită dacă creşterile transaminazelor depăşesc de două ori limita superioară a normalului. În Studiul de protecţie a inimii nu a existat nicio diferenţă semnificativă faţă de placebo în ceea ce priveşte transaminazele hepatice > 4x limita superioară a normalului. Cu toate acestea, o avertizare importantă este că subiecţii din acest studiu au fost prescreened pentru tolerabilitatea simvastatinei.

Muşchi

Avizul ACC/AHA a definit câţiva dintre termenii folosiţi pentru a descrie problemele musculare cu statine.12 Acestea au inclus următoarele:

Evenimente (%)

Controlul tratamentului final RR(Cl)

(45.054) (45.002)

0,5 1,0 1,5

Controlul tratamentului

Mai bine Mai bine

Efect p <0,0001

Figura 27-2 Efecte proporţionale asupra evenimentelor vasculare majore pe mmol/L reducerea colesterolului LDL. Linia verticală întreruptă indică RR total pentru orice tip de eveniment vascular major. CABG, grefa de bypass coronarian; PTCA, angioplastie coronariană transluminală percutanată. Studiul de prevenire a intervenţiei Lesol (LIPS) a furnizat doar date despre accidentele vasculare cerebrale fatale şi, prin urmare, nu contribuie la analizele accidentului vascular cerebral. Diamantele reprezintă totaluri şi subtotaluri (95% CI). Pătratele reprezintă categorii individuale (liniile orizontale sunt CI de 99%). Aria pătratului este proporţională cu cantitatea de informaţii statistice din acea categorie. RR-urile sunt ponderate pentru a reprezenta reducerea ratei la 1 mmol/L reducerea colesterolului LDL realizată prin tratament la 1 an după randomizare. (De la colaboratorii CTT (Colesterol Treatment Trialists). Eficacitatea şi siguranţa tratamentului pentru scăderea colesterolului: meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de participanţi în 14 studii randomizate cu statine. Lancet 2005;366:1267.)

Miopatie—un termen general care se referă la orice boală a muşchilor; miopatiile pot fi dobândite sau moştenite şi pot apărea la naştere sau mai târziu în viaţă

Mialgie - durere sau slăbiciune musculară fără creşterea creatinkinazei (CK).

Miozită - simptome musculare cu niveluri crescute de CK

Rabdomioliză - simptome musculare cu creştere marcată a CK (de obicei substanţial mai mare de 10 ori limita superioară a normalului şi cu creşterea creatininei (de obicei cu urină maro şi mioglobină urinară).

Un raport îngrijorător a detaliat patru subiecţi cu slăbiciune asociată cu statine, fără creştere a CK şi constatări anormale la biopsia musculară.46 Cât de des se întâmplă acest lucru nu este clar, dar indică faptul că pacienţii cu măsuri obiective ale slăbiciunii asociate statinei, indiferent de nivelul lor de CK, ar trebui să li se oprească statina până când pot fi evaluaţi cu atenţie pentru alte cauze de slăbiciune musculară şi poliheumatism. Grundy a analizat datele dacă statinele pot provoca o miopatie de grad scăzut.47 El a susţinut că, deşi o mică parte dintre pacienţi o fac.

Tabelul 27-5 Efectele pleiotrope ale medicamentelor cu statine40

Îmbunătăţeşte vasodilataţia endotelială afectată

Produce efecte antitrombotice

Reduce inflamaţia vasculară

Scade proliferarea musculaturii netede vasculare

Creşteţi stabilitatea plăcii

dezvolta miopatie, probabilitatea ca evoluţia spre rabdomioliză şi deces este mică, iar acest lucru trebuie echilibrat cu nevoia de reducere a riscului cu statine la pacienţii cu risc ridicat. El a subliniat necesitatea ca medicii să caute condiţii predispozante ale miopatiei, aşa cum sunt enumerate de panelul ACC/AHA/NHLBI, care includ vârsta înaintată, greutate corporală relativ mică, femei în vârstă, anumite medicamente, utilizarea mai multor medicamente, boli multisistem şi boli acute sau intervenţii chirurgicale majore. Utilizarea terapiei combinate cu gemfibrozil are ca rezultat îmbunătăţiri aditive ale profilului lipidic şi lipoproteic, dar adesea cu un risc crescut inacceptabil. S-a demonstrat că fenofibratul nu afectează glucuronidarea statinei, aşa cum se observă la gemfibrozil. Acest lucru a făcut ca fenofibratul să fie fibratul de alegere dacă se crede că terapia combinată cu o statină este benefică. Factori suplimentari provocatori pentru miopatie sunt consumul de alcool, afectarea funcţiei hepatice sau renale, hipotiroidismul şi diabetul (Tabelul 27-6).48

Trebuie reţinute mai multe consideraţii practice. În primul rând, măsurătorile CK sunt foarte variabile. Obţinerea unui CK la momentul iniţial este utilă, dar trebuie repetată numai atunci când simptomele sugerează miozită. În al doilea rând, pacienţii care exercită intens pot avea excursii asimptomatice marcate în CK. Mai mult, statinele măresc creşterea CK legată de efort.48 Rata scăzută a complicaţiilor musculare observată în studiile clinice poate reflecta:

Tabelul 27-6 Sugestii pentru utilizarea statinelor

Utilizaţi statine pentru a scădea LDL-C cu intensitatea terapiei bazată pe severitatea riscului de CHD. La cei cu cel mai mare risc de CHD, statinele oferă beneficii chiar şi la acei pacienţi cu LDL-C mai mic de 100 mg/dL.

Dacă utilizaţi statine, reduceţi LDL-C cu cel puţin 30-40%.

Nu consideraţi siguranţa sau proprietăţile un efect de clasă. Statinele diferă în ceea ce privește proprietăţile farmacologice care pot fi utile pentru a decide ce statină să utilizeze la un pacient individual.

Luaţi în considerare toxicitatea musculară şi hepatică la toţi pacienţii, chiar dacă riscul general al unei astfel de reacţii este scăzut. Obţineţi un panou hepatic de bază şi, dacă este posibil, un CK total înainte de a începe terapia. Obţineţi CK şi TSH dacă pacientul dezvoltă simptome musculare. Nu măsuraţi CK în mod obişnuit la testele de sânge ulterioare, deoarece CK variază foarte mult, în special la cei care fac sport în mod regulat. Amintiţi-vă că statinele pot exacerba leziunile musculare scheletice induse de efort.

Luaţi în considerare caracteristicile pacientului, amploarea schimbării necesare pentru a atinge un obiectiv, medicamentele asociate şi comorbiditatea ca factori atunci când alegeţi o statină. Luaţi în considerare vârsta mai înaintată (în special femeile > 80 de ani), corpul mic, fragilitatea, boala multisistemică, medicamentele multiple şi situaţiile clinice cu risc ridicat (perioada perioperatorie de intervenţie chirurgicală majoră) ca factori care ar putea afecta decizia privind doza de statine şi recomandarea terapiei combinate cu un fibrat sau acid nicotinic.

Dacă apare o reacţie adversă negravă la un pacient care ia o statină, luaţi în considerare reprovocarea cu o doză mai mică după ce pacientul revine la valoarea iniţială, mai ales dacă acea doză a fost bine tolerată în trecut. Medicamentele GI active pot fi utilizate pentru a obţine scăderea suplimentară a LDL-C necesară dacă statine cu doze mai mici pot fi luate în siguranţă.

Utilizaţi combinaţii pentru a optimiza efectele asupra lipoproteinelor. Adăugaţi medicamente active GI (sechestranţi ai acizilor biliari, inhibitori de absorbţie a colesterolului, margarine cu esteri de stanol) pentru a obţine o scădere suplimentară a LDL-C. Adăugaţi acid nicotinic pentru a creşte HDL-C şi a reduce trigliceridele, precum şi LDL şi Lp(a).

Adăugaţi fibraţi (fenofibratul este fibratul de alegere pentru tratarea trigliceridelor ridicate/HDL-C scăzut sau a sindromului metabolic la un pacient cu statine).

Modificat din Stone NJ: Strategii pentru tratarea profilurilor lipidice anormale cu medicamente. În Grundy S (ed.): Atlas despre ateroscleroză. Philadelphia, Current Science, 2005, pp. 143-166. în unele cazuri, natura extrem de selectată a populaţiilor studiate (de exemplu, Studiul de protecţie a inimii a avut o prelungire „medicament activ” în comparaţie cu faza de predare „placebo” cu studiul CARE).

O manevră clinică utilă pentru cei cu plângeri musculare vagi care nu se datorează în mod clar terapiei cu statine este de a oferi o vacanţă de 2 până la 3 săptămâni fără statine, în vederea reprovocarii fie cu aceeaşi doză, fie cu o doză redusă de statină, pentru a vedea dacă statina cauzează cu adevărat simptomele observate. O analiză a studiului TNT a arătat că întreruperea statinelor pentru o perioadă scurtă de timp în timpul fazei de predare nu a dus la un risc crescut de evenimente coronariene.49 Pentru pacienţii cu tulburări musculare familiale sau cei care prezintă o slăbiciune nou-declanşată, un studiu ar trebui să includă o anchetă asupra substanţelor exogene (alcool, suc de grepfrut sau medicamente care cresc concentraţia de colagen, hipotiroidism şi vascularizaţie). boala) şi miopatia primară (luaţi în considerare biopsia musculară) ar trebui să apară înainte de a se lua în considerare dacă să începeţi terapia cu statine.

Fibraţii şi acidul nicotinic pot scădea LDL-C, dar sunt utilizate în principal pentru a trata dislipidemia aterogenă. Fenofibratul poate reduce LDL-C cu cel puţin 20% la cei cu niveluri normale de trigliceride.50,51 La pacienţii cu niveluri crescute de trigliceride la momentul iniţial, scăderea LDL-C este mult mai mică şi poate creşte de fapt. Acidul nicotinic scade LDL-C într-un mod legat de doză, dar o scădere substanţială a LDL-C cu peste 25% are loc de obicei la doze care depăşesc 1500 mg pe zi.52

Pentru acei pacienţi care necesită scăderea LDL-C peste şi peste ceea ce le pot furniza statinele (de exemplu, cei cu hipercolesterolemie familială) sau a căror intoleranţă la terapia cu statine (cel mai adesea din cauza simptomelor musculare) îi împiedică să atingă nivelurile obiective pentru LDL-C, sunt recomandate medicamente care au un efect primar asupra tractului gastrointestinal (GI).

Sunt disponibile trei clase de medicamente: sechestranţi ai acizilor biliari (răşini, cum ar fi colestiramina şi colestipol, şi un polimer, cum ar fi colesevelam); inhibitori de absorbție a colesterolului, cum ar fi ezetimibul; şi esteri de stanoli vegetali.

SEQUESTRANȚI DE ACID BILIAR

Sechestranţii acizilor biliari (BAS) scad LDL-C interferând cu absorbția acidului biliar în ileon. Ele promovează excreţia fecală a acizilor biliari legaţi, rezultând o sinteza compensatorie crescută a receptorilor LDL pentru a umple rezervoarele de colesterol hepatic, producând astfel clearance-ul LDL îmbunătăţit. Sunt medicamente nesistemice pentru scăderea LDL-C fie individual, fie în combinaţie cu statine.

Efecte asupra lipidelor şi lipoproteinelor

BAS scade LDL-C într-un mod legat de doză (Tabelul 27-7). Ele sunt o parte esenţială a unui regim multimedicament la pacienţii cu FH care au creşteri marcate ale LDL-C, deoarece efectele lor se adaugă celor observate cu statine. BAS le permite celor care nu pot tolera o doză mai mare de statină să obţină o scădere suplimentară a LDL-C, care este mai substanţială decât cea observată la dublarea dozei de statină. BAS nu trebuie administrat celor cu trigliceride mai mari de 250 mg/dL din cauza unei secreţii crescute de particule

bogate în trigliceride care pot produce hipertrigliceridemie marcată în unele cazuri. Nivelurile de HDL-C sunt crescute într-o măsură uşoară cu BAS. BAS nu scad Lp(a).

Timp de zeci de ani, singurele BAS disponibile au fost colestiramina şi colestipolul. Înainte de introducerea statinelor, aceste BAS erau administrate în doze mai mari decât cele utilizate în prezent. Erau medicamente dificil de utilizat la doze mari din cauza efectelor secundare gastrointestinale limitante. Aceste răşini leagă cu aviditate alte medicamente, în special hormonul de substituţie tiroidian, digoxina şi antibioticele. Colesevelam, un gel polimeric, a fost introdus sub formă de tablete.53 Are avantajul unei mai mari specificităţi pentru acizii biliari şi, cu excepţia verapamilului, are mult mai puţine interacţiuni medicamentoase decât răşinile.54 Combinarea colesevelamului cu o doză mică de simvastatină de 10 mg/zi a dus la o reducere medie a LDL-C depăşită de obicei cu reducerea de 42 mg/d simvastatină cu 42% singur.55 Efectele terapiei combinate asupra nivelurilor serice de HDL-C şi trigliceride au fost similare cu cele ale simvastatinei în monoterapie.

Eficacitate

În prevenţia primară, colestiramina a fost utilizată în Studiul de Prevenţie Primară a Clinicilor de Cercetare a Lipidelor (Tabelul 27-8). A redus ratele de infarct miocardic fatal şi nefatal, dar studiul nu a fost capabil să reducă rata totală a mortalităţii.56 În două studii angiografice mici, Studiul de intervenţie NHLBI de tip II57 şi studiul STARS58, bărbaţii hipercolesterolemici cu CHD trataţi cu colestiramină au avut o progresie redusă pe angiografiile în serie. În studiul FATS, colestipolul a fost adăugat fie la acidul nicotinic, fie la lovastatin şi a contribuit la scăderea progresiei la angiografie, precum şi la reducerea evenimentelor observate în acel studiu în comparaţie cu un grup placebo.59

Probleme de siguranţă/conformitate

BAS nu sunt absorbite şi nu trebuie considerate medicamente sistemice. Într-adevăr, efectele secundare ale GI, cum ar fi constipaţia şi agravarea sângerării hemoroidale, pot fi limitante. Răşinile, cum ar fi colestiramina şi colestipolul, sunt disponibile sub formă de pulberi care trebuie amestecate cu apă sau sos de mere. Colestipolul este disponibil şi sub formă de tablete. Colesevelam este disponibil sub formă de tablete şi trebuie luat de două ori pe zi cu un pahar mare de apă. Aceste medicamente necesită instrucţiuni detaliate ale pacientului pentru a fi siguri că pacienţii iau măsuri pentru a minimiza constipaţia şi, în special în cazul răşinilor, pentru a se proteja împotriva interacţiunilor medicamentoase.

Ezetimib (inhibitori de absorbţie a colesterolului)

Ezetimiba, o 2-azetidionă, este un inhibitor puternic al absorbţiei colesterolului. Folosind o abordare genetică, cercetătorii au identificat Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) ca un mediator critic al absorbţiei colesterolului şi ţinta directă a acestui medicament.60 După absorbţie, ezetimibul este rapid glucuronitat de ficat şi reciclat de circulaţia enterohepatică la locul său ţintă în marginea intestinului subţire. Împiedică absorbţia colesterolului atât din

surse alimentare, cât şi mai ales din surse biliare. Reduce semnificativ absorbţia de steroli vegetali.

Defectele oricăruia dintre cei doi cotransportatori (ABCG5 şi ABCG 8) responsabili de resecretarea sterolilor vegetali absorbiți înapoi în lumenul intestinal duc la boala moştenită rară a fitosterolemiei. Fitosterolemia se caracterizează prin hiperabsorbţie şi diminuarea excreţiei biliare a sterolilor vegetali. Deoarece ezetimibul interferează cu NPC1L1, reducând absorbţia intestinală de colesterol şi steroli vegetali, este un tratament nou pentru această tulburare rară.61

Efect asupra lipidelor/lipoproteinelor

Ezetimiba se utilizează într-o singură doză de 10 mg/zi. Scade LDL-C cu aproximativ 20%, iar efectele sale de scădere a LDL-C se adaugă celor obținute cu statine. Deși a fost propus ca monoterapie la subiecţii care sunt intoleranţi la statine, nicio dată nu a confirmat că combinaţia dintre o doză mai mică de statină plus ezetimib este la fel de eficientă ca o doză mai mare de statină. Pentru pacienţii intoleranţi la statine sau la cei cu FH, o combinaţie de ezetimib şi un BAS, cum ar fi colestipolul, are ca rezultat o reducere suplimentară de 20% a LDL-C decât cea observată cu oricare dintre ele singure.62 Pacienţii trebuie să evite administrarea BAS şi ezetimib în același timp pentru o eficacitate optimă.

Eficacitate

După cum sa menționat mai devreme, nu sunt disponibile studii clinice randomizate cu ezetimib cu obiective CHD. Deşi pacienţii cu forma homozigotă de FH sunt adesea rezistenţi la statine, ei răspund la ezetimib.63 Astfel, ezetimibul devine un al patrulea medicament valoros alături de statine, BAS şi acid nicotinic.

Siguranţă

Pentru majoritatea pacienţilor, ezetimibul este remarcabil de bine tolerat, cu un profil similar cu cel observat cu placebo. La pacienţii care au prezentat anterior mialgie cu terapie cu statine (cu sau fără niveluri crescute de CK), mialgie a apărut cu ezetimib. Pacienţii cu antecedente de intoleranţă la statine trebuie monitorizaţi pentru evenimentele musculare adverse în timpul tratamentului cu ezetimib.64 La pacienţii trataţi cu ezetimib au fost raportate creşteri ale transaminazelor hepatice şi cazuri de hepatită. Pacienţii care încep cu ezetimib ar trebui să aibă un panou hepatic la momentul iniţial. După 6 până la 12 săptămâni, se recomandă măsurarea transaminazelor hepatice. Acest lucru trebuie repetat dacă este combinat cu o statină. Statinele sau ezetimibul, sau ambele, sunt contraindicate la pacienţii cu boală hepatică activă sau creşteri persistente inexplicabile ale transaminazelor hepatice.

ESTERI DE STANOL DE PLANTE

Sterolii vegetali sunt omniprezenti în natură şi au structura nucleară familiară cu mai multe inele din familia sterolilor. Ele diferă de colesterol (care se găseşte la animale ca o

componentă cheie a membranelor celulare, vitamina D, steroizi suprarenali şi gonadici) doar în structura lanţului lor lateral. Sterolii saturaţi, numiţi stanoli, le lipseşte legătura dublă 5 din inelul lor B.65 Saturaţia sitosterolului, cel mai frecvent sterol vegetal, dă naştere sitostanolului; saturaţia cu campesterol dă naştere la campestanol. Sterolii vegetali şi colesterolul sunt consumaţi aproximativ în cantităţi egale, dar fitosterolii apar în plasma umană într-o concentraţie care este în mod normal <0,5% faţă de colesterol. Stanolii vegetali sunt şi mai puţin absorbiţi din intestin şi au un nivel în plasmă care este doar cu o zecime mai mare (adică, 0,05% faţă de colesterolul). Raportul ATP III a sugerat că adăugarea de stanol vegetal sau esteri de steroli şi fibre ar putea ajuta pacienţii să atingă obiectivele LDL-C fără a fi nevoie să recurgă la medicamente. Deoarece nu a existat o comparaţie riguroasă a stanolului vegetal şi a sterolilor, ATP III a recomandat oricare dintre ele.66 Datele care au devenit disponibile ulterior raportului ATP III indică faptul că poate exista un avantaj în utilizarea esterilor de stanoli vegetali, mai degrabă decât a sterolilor din plante, pentru a scădea LDL-C. scăderea eficacităţii cu aproximativ 10% faţă de valoarea iniţială. De asemenea, s-a constatat că stanolii din plante nu afectează sinteza acizilor biliari, spre deosebire de sterolii din plante. În cele din urmă, esterii dietetici de stanoli vegetali reduc creşterile induse de statine ale nivelurilor serice de steroli vegetali, în timp ce nivelurile serice de steroli vegetali nu sunt scăzute atunci când este alimentat cu esteri de steroli vegetali din dietă.68

Efect asupra lipidelor/lipoproteinelor

O observaţie practică importantă este că esterul de stanol pe bază de margarină este la fel de eficient într-o singură doză ca şi atunci când este administrat în trei doze divizate.69 Persistenţa efectului unei singure doze sugerează că stanolii nu numai că concurează cu colesterolul pentru solubilizarea micelară, dar au şi un efect suplimentar, de durată, asupra celulelor mucoasei intestinale. Există limite practice pentru cantitatea de margarină pe care o poate ingera un individ. Scăderea maximă a LDL-C cu stanoli vegetali are loc cu 2 g/zi de esteri stanoli vegetali.70 Într-un studiu efectuat pe femei în postmenopauză, nivelurile de LDL-C au fost scăzute cu 13%, ceea ce ar putea permite pacienţilor cu risc scăzut să evite terapia medicamentoasă. Pacienţii mai în vârstă par a fi mai sensibili decât cei mai tineri la efectele esterilor de stanol din plante.71

Eficacitate împotriva CHD

Nu sunt disponibile studii privind efectele CHD. Unii cercetători şi-au exprimat îngrijorarea că concentraţiile crescute de steroli vegetali ar putea creşte riscul de CHD. Pentru a determina dacă nivelurile plasmatice de steroli vegetali au fost asociate cu ateroscleroza coronariană la om, 2542 de subiecţi, cu vârsta cuprinsă între 30 şi 67 de ani, cărora li s-au efectuat tomografie computerizată cu fascicul de electroni, s-au măsurat nivelurile plasmatice de colesterol şi steroli vegetali. În plus, în aceeaşi lucrare, anchetatorii nu au putut demonstra că nivelurile plasmatice crescute de steroli vegetali (sitosterol şi campesterol) au fost asociate cu ateroscleroza la şoarecii modificaţi genetic.

Siguranţă

O meta-analiză prezentată la un atelier privind esterii de stanoli din plante a indicat că nivelurile de vitamine A şi D nu sunt afectate de stanoli sau steroli.73 Nivelurile de alfa caroten, licopen şi vitamina E sunt transportate pe particulele de LDL şi au rămas stabile în raport cu nivelurile de LDL. Deşi nivelurile de beta-caroten au scăzut, grupul nu se aştepta la rezultate negative asupra sănătăţii. Într-adevăr, suplimentele cu beta-caroten au consecinţe negative asupra sănătăţii.74 Unii experţi au sugerat că sursele de carotenoizi să fie ingerate la mese, altele decât atunci când sunt consumaţi esteri de steroli vegetali.

Referinţe

Goldstein JL, Brown MS: Medicină moleculară: Cvartetul de colesterol. Science 2001;292(5520):1310-12.

Sacks FM, Campos H: Revizuire clinică 163: Endocrinologie cardiovasculară: dimensiunea lipoproteinelor cu densitate scăzută şi boli cardiovasculare: o reevaluare. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(10): 4525-32.

Vega GL, Grundy SM: Efectul statinelor asupra metabolismului lipoproteinelor care conţin apo-B la bărbaţii hipertrigliceridemici. Am J Cardiol 1998;81(4A):36B-42B.

Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, et al: Controlul lipidelor în managementul diabetului zaharat de tip 2: un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor. Ann Intern Med 2004;140:644-49.

Tonelli M, Isles C, Craven T, et al: Efectul pravastatinei asupra ratei pierderii funcţiei renale la persoanele cu sau cu risc de boală coronariană. Circulation, 2005;112(2):171-78.

Davidson M: Consideraţii în tratamentul dislipidemiei asociate cu insuficienţa renală cronică şi transplantul renal. Prev Cardiol 2005;8(4):244-49.

Al treilea raport al Grupului de experţi al Programului Naţional de Educaţie pentru Colesterol (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului ridicat în sânge la adulţi. (Comitetul de tratament pentru adulţi III) raport final. Circulation 2002;106(25):3143-421.

Roberts WC: Regula lui 5 şi regula 7 în scăderea lipidelor prin medicamente cu statine. Am J Cardiol 1997;80(1):106-7.

Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T şi colab.: Comparaţii ale efectelor statinelor (atorvastatină, fluvastatină, lovastatin, pravastatin şi simvastatin) asupra lipoproteinelor a jeun şi postprandiale la pacienţii cu boală coronariană faţă de subiecţii de control. Am J Cardiol 2004;93(1):31-9.

Stein DT, Devaraj S, Balis D şi colab.: Efectul terapiei cu statine asupra nivelului de colesterol al lipoproteinelor rămase la pacienţii cu hiperlipidemie combinată. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21(12): 2026-31.

Maron DJ, Fazio S, Linton MF: Perspective actuale asupra statinelor. Tiraj 2000;101;207-13.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN şi colab.: Implicaţii ale studiilor clinice recente pentru Ghidurile III de tratament pentru adulţi din Programul naţional de educaţie pentru colesterol. Tiraj 2004; 110:227-39.

Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al: ACC/AHA/NHLBI consultanţă clinică privind utilizarea şi siguranţa statinelor. J Am Coll Cardiol 2002;40:567-72.

Garcia-Valdecasas-Campelo E, Gonzalez-Reimers E, Lopez-Lirola A, et al: Acute rhabdomyolysis associated with cerivastatin therapy. Arch Intern Med 2001;161:893.

Stein EA, Lane M, Laskarzewski P: Comparaţia statinelor în hipertrigliceridemie. Am J Cardiol 1998;81(4A):66B-69B.

Jones PH, Davidson MH, Stein EA şi colab.: Comparaţie între eficacitatea şi siguranţa rosuvastatinei faţă de atorvastatină, simvastatină şi pravastatină în diferite doze (trial STELLAR). Am J Cardiol 2003;92:152-60.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH şi colab.: Scăderea lipidelor intensivă versus moderată cu statine după sindroame coronariene acute. Evaluarea pravastatina sau atorvastatina şi terapia infecţiilor—tromboliza în infarctul miocardic 22 Investigatori. N Engl J Med 2004;350:1495-504.

van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, et al: Tratamentul pe termen lung cu statine reduce concentraţiile de lipoproteine (a) în hipercolesterolemia familială heterozigotă. Heart 2003;89(8):893-6.

Albert MA, Glynn RJ, Wolfert RL, Ridker PM: Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor fosfolipazei A2 asociate lipoproteinelor. Atherosclerosis 2005;182:193-98.

Albert MA, Danielson E, Rifai N şi colab.: Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor proteinei C-reactive: Evaluarea inflamaţiei cu pravastatina/CRP (PRINCE): un studiu randomizat şi un studiu de cohortă. JAMA 2001;286:64-70.

Ridker PM, Rifai N, Clearfield M şi colab: Măsurarea proteinei C reactive pentru ţintirea terapiei cu statine în prevenirea primară a evenimentelor coronariene acute. N Engl J Med 2001 28;344(26):1959-65.

Ridker PM, Cannon CP, Pravastatin sau Atorvastatin Evaluare and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarct 22 (PROOVE IT-TIMI 22) Investigatori şi colab: Nivelurile proteinei C-reactive şi rezultatele după terapia cu statine. N Engl J Med 2005; 352(1):20-8.

Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH şi colab.: Risc de miopatie cu terapia cu statine la pacienţii cu risc ridicat. Arch Intern Med 2003;163(5):553-64.

Corsini A, Bellosta S, Davidson MH: Interacţiuni farmacocinetice între statine şi fibraţi. Am J Cardiol 2005;96:44K-49K.

Stone NJ: Strategii pentru tratarea profilurilor anormale de lipide cu medicamente. În Grundy SM (ed.): Atlas of Atherosclerosis, Risk Factors and Treatment, a 4-a ed. Philadelphia, Current Medicine, 2005, pp 143-166.

McKenney JM: Eficacitatea şi siguranţa rosuvastatinei în tratamentul dislipidemiei. Am J Health Syst Pharm 2005;62(10):1033-47.

Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG şi colab. în numele Evaluării Lescol în transplantul renal (ALERT) Anchetatorii studiului: Efectul fluvastatinei asupra rezultatelor cardiace la primitorii de transplant renal: un studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo. Lancet 2003;361:2024-31.

Andrus MR: Interacţiuni medicamentoase anticoagulante orale cu statine: Raport de caz de fluvastatină şi revizuire a literaturii. Pharmacotherapy 2004;24(2):285-90.

Williams D, Feely J: Interacţiuni farmacocinetice-farmacodinamice cu inhibitorii HMG-CoA reductazei. Clin Pharmacokinet 2002;41(5):343-70.

Guyton JR, Capuzzi DM: Tratamentul hiperlipidemiei cu regimuri combinate de niacină-statine. Am J Cardiol 1998;82(12A): 82U-84U.

Thompson GR: Dovezi angiografice pentru rolul lipoproteinelor bogate în trigliceride în progresia bolii coronariene. Eur Heart J 1998;19 Suppl H:H31-6.

Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L şi colab.: Efecte pe termen lung asupra rezultatelor clinice ale scăderii agresive a nivelului de colesterol al lipoproteinelor cu densitate scăzută şi anticoagularea în doză mică în studiul post-grefă de bypass coronarian. Anchetatorii post CABG. Circulation 2000;102(2):157-65.

Pitt B, Waters D, Brown WV şi colab.: Terapia agresivă pentru scăderea lipidelor în comparaţie cu angioplastia în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 1999;341:70-76.

Nissen SE, Tuzcu EM, REVERSAL Investigators şi colab: Efectul terapiei intensive comparativ cu scăderea lipidelor moderate asupra progresiei aterosclerozei coronariene: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;291(9):1071-80.

O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al: Articole înrudite, link-uri optime de lipoproteine cu densitate joasă este de 50 până la 70 mg/dl: mai mic este mai bine şi normal din punct de vedere fiziologic. J Am Coll Cardiol 2004; 43(11):2142-46.

Lima JA, Desai MY, Steen H, et al: Scăderea colesterolului indusă de statine şi regresia plăcii după 6 luni de terapie monitorizată prin rezonanţă magnetică. Tiraj 2004; 110(16):2336-41.

Grupul de colaborare pentru studiul protecţiei inimii. MRC/BHF Heart Protection Studiu privind scăderea colesterolului cu simvastatină la 20 536 de persoane cu risc ridicat: un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2002;360:7-22.

Collins R, Armitage J, Heart Protection Study Collaborative Group, et al: Efectele scăderii colesterolului cu simvastatină asupra accidentului vascular cerebral şi a altor evenimente vasculare majore la 20.536 de persoane cu boală cerebrovasculară sau alte afecţiuni cu risc ridicat. Lancet 2004;363(9411):757-67.

Baigent C, Keech A, Colaboratori ai cercetătorilor de tratament al colesterolului (CTT) şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa tratamentului pentru scăderea colesterolului: meta-analiză prospectivă a datelor de la 90.056 de participanţi în 14 studii randomizate cu statine. Lancet 2005; 366(9493):1267-78.

Ray KK, Cannon CP: Relevanţa potenţială a efectelor multiple independente de lipide (pleiotrope) ale statinelor în managementul sindroamelor coronariene acute. J Am Coll Cardiol 2005;46:1425-33.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD şi colab.: Efectele atorvastatinului asupra evenimentelor ischemice recurente precoce în sindroamele coronariene acute: studiul MIRACL: un studiu controlat randomizat. JAMA 2001;285:1711-18.

Buchwald H, Campos CT, Varco RL şi colab.: Modificare eficientă a lipidelor şi morbiditate: raport de urmărire pe cinci ani de la POSCH. Arch Intern Med 1998;158:1253-61.

Palinski W, Napoli C: Dezlegarea efectelor pleiotrope ale statinelor asupra rupturii plăcii. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:1745-50.

Russo M, Jacobson I: Cum să utilizaţi statinele cu boală hepatică cronică. Cleveland Clin J Med 2004;71:58-62.

Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, et al: Evaluarea cazurilor de transaminită severă legată de statine în cadrul unei organizaţii mari de întreţinere a sănătăţii. Am J Med 2005;118(6):618-24.

Phillips PS, Haas RH, Bannykh S şi colab.: Miopatie asociată cu statine cu niveluri normale de creatin kinaza. Centrul de cercetare clinică Scripps Mercy. Ann Intern Med 2002;137: 581-85.

Grundy S: Pot statinele să provoace miopatie cronică de grad scăzut? Ann Intern Med 2002;137:617-18.

Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Miopatie asociată cu statine. JAMA 2003;289(13):1681-90.

McGowan MD: Nu există dovezi pentru o creştere a sindroamelor coronariene acute după întreruperea bruscă pe termen scurt a statinelor la pacienţii cardiaci stabili. Tiraj 2004;110: 2333-35.

Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA şi colab.: Efectele fenofibratului asupra lipoproteinelor plasmatice în hipercolesterolemia şi hiperlipidemia combinată. Am J Med 1987;83(5B):50-9.

Saklamaz A, Comlekci A, Temiz A, et al: Efectele benefice ale medicamentelor hipolipemiante dincolo de efectele hipolipemiante: Un studiu comparativ cu pravastatina, atorvastatin şi fenofibrat la pacienţii cu hiperlipidemie de tip IIa şi tip IIb. Metabolism 2005; 54(5):677-81.

Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, et al: Efecte comparative ale lovastatinei şi niacinei în hipercolesterolemia primară:

Un proces prospectiv. Arch Intern Med 1994;154(14):1586-95.

Davidson MH, Dillon MA, Gordon B şi colab.: Clorhidrat de Colesevelam (Cholestagel): Un nou sechestrant puternic de acid biliar asociat cu o incidenţă scăzută a efectelor secundare gastrointestinale. Arch Intern Med 1999;159:1893-1900.

Donovan JM, Stypinski D, Stiles MR şi colab.: Interacţiuni medicamentoase cu clorhidratul de colesevelam, un nou agent de scădere a lipidelor puternic. Cardiovasc Drugs Ther 2000;14(6):681-90.

Knapp HH, Schrott H, Ma P şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa combinaţiei de simvastatină şi colesevelam la pacienţii cu hipercolesterolemie primară. Am J Med 2001;110(5):352-60.

Programul de clinici de cercetare a lipidelor. Rezultatele studiului de prevenire primară coronariană a clinicilor de cercetare lipidă. I: Reducerea incidenţei bolilor coronariene. JAMA 1984;251:351-64.

Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF şi colab.: Efectele terapiei cu colestiramină asupra progresiei arteriosclerozei coronariene: Rezultatele studiului de intervenţie coronariană NHLBI de tip II. Circulation 1984;69:313-24.

Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, et al: Efecte asupra bolii coronariene a dietei hipolipemiante sau a dietei plus colestiramină, în Studiul de regresie a aterosclerozei St. Thomas (STARS). Lancet 1992;339:563-69.

Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regresia bolii coronariene ca rezultat al terapiei intensive de scădere a lipidelor la bărbaţi cu niveluri ridicate de apolipoproteină B. N Engl J Med 1990; 323:1289-98.

Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG şi colab: ţinta ezetimibei este Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(23):8132-37.

von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D: Absorbţia colesterolului şi a sterolului vegetal: perspective recente. Am J Cardiol 2005; 96(1A):10D-14D.

Zema MJ: Colesevelam HCl şi terapia combinată cu ezetimib asigură o scădere eficientă a lipidelor la pacienţii cu hipercolesterolemie dificil de tratat. Am J Ther 2005;12(4):306-10.

Gagne C, Gaudet D, Bruckert E; Grupul de studiu pentru ezetimib: Eficacitatea şi siguranţa ezetimibului administrat concomitent cu atorvastatină sau simvastatină la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Circulation 2002;105(21): 2469-75.

prospect Ezetimibe.

Thompson GR, Grundy SM: Istoria şi dezvoltarea esterilor de steroli şi stanoli vegetali în scopuri de scădere a colesterolului. Am J Cardiol 2005;96(suppl):3D-9D.

Esterii de stanol ca o componentă a terapiei dietetice maxime în Raportul III al grupului de tratament pentru adulţi din Programul naţional de educaţie pentru colesterol. Am J Cardiol 2005;96(suppl):47D-50D.

O'Neill FH, Sanders TA, Thompson GR: Comparaţia eficacităţii esterului de stanol din plante şi esterului de sterol: studii pe termen scurt şi pe termen lung. Am J Cardiol 2005;96(1A):29D-36D.

Miettinen TA, Gylling H: Efectul statinelor asupra nivelurilor de steroli noncolesterol: Implicaţii pentru utilizarea stanolilor şi sterolilor din plante. Am J Cardiol 2005;96(1A):40D-46D.

Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, et al: Efecte asupra lipidelor serice, lipoproteinelor şi concentraţiilor de antioxidanţi solubili în grăsimi ale frecvenţei consumului de margarine şi shortening îmbogăţite cu esteri de stanol vegetal. Eur J Clin Nutr 2000;54:671-77.

Cater NB, Garcia-Garcia AB, Vega GL şi colab: Responsiveness of plasma lipides and lipoproteins to plant stanol esters. Am J Cardiol 2005;96(suppl):23D-28D.

Legea M: Steroli vegetali şi margarine stanol şi sănătate. BMJ 2000;320:861-64.

Wilund KR, Yu L, Xu F şi colab.: Nicio asociere între nivelurile plasmatice de steroli vegetali şi ateroscleroza la şoareci şi bărbaţi. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:2326-32.

Katan MB, Grundy SM, et al; Participanţii la atelierul Stresa: Eficacitatea şi siguranţa stanolilor şi sterolilor din plante în gestionarea nivelului de colesterol din sânge. Mayo Clin Proc 2003;78: 965-78.

Alfa Tocoferol, Grupul de Studiu pentru Prevenirea Beta Carotenului: Efectul vitaminei E şi al beta carotenului asupra incidenţei cancerului pulmonar şi a altor tipuri de cancer la bărbaţii fumători. N Engl J Med 1994; 330:1029-35.

Bolile cardiovasculare şi modificarea stilului de viaţă

Frank M. Sacks şi Kathy McManus

CUPRINS CAPITOLUL

Grăsimi alimentare şi lipide din sânge 540

Obezitatea 544

Activitate fizică 550

Efectul general al dietei şi stilului de viaţă 550

Din cauza dificultăţilor pe care o întâmpină mulţi dintre pacienţii noştri în a-şi îmbunătăţi dieta, medicii sunt tentaţi să-şi piardă încrederea într-o abordare nonfarmacologică. În acest capitol, descriem baza ştiinţifică puternică care susţine entuziasmul nostru continuu în practica clinică pentru o alimentaţie sănătoasă şi exerciţii fizice regulate şi oferim abordări practice pentru a ilustra cum să obţinem modificarea stilului de viaţă zilnic pentru pacienţii noştri.

Epidemiologia la nivel mondial arată un model de prevalenţă a bolilor cardiovasculare (CVD) care indică direct calitatea nutriţională slabă, prea multă hrană şi eroziunea unui stil de viaţă sănătos ca cauze ale ratelor ridicate de BCV la nivel mondial. Rate foarte scăzute de BCV încă există în ţările mediteraneene, Japonia şi China, unde dietele şi stilurile de viaţă tradiţionale sunt adesea menţinute. În timpul tranziţiei către o economie dezvoltată tipică Americii de Nord şi Europei, BCV şi diabetul cresc rapid, aşa cum a fost evident în întreaga lume, în special în Asia de Sud şi America Latină.

Deşi terapia medicamentoasă pentru hiperlipidemie s-a bucurat de un succes uriaş în scăderea bolilor cardiovasculare, liniile directoare naţionale solicită în continuare nutriţie şi exerciţii fizice pentru prevenirea primară.1 Pentru prevenirea secundară, nutriţia şi terapia medicamentoasă ar trebui utilizate împreună. Dieta şi tratamentele medicamentoase sunt aditive în îmbunătăţirea factorilor de risc, cum ar fi colesterolul LDL, tensiunea arterială şi

rezistenţa la insulină şi reducerea BCV. Calitatea îmbunătăţită a dietei reduce BCV dacă greutatea corporală rămâne în exces.2,3 Cu toate acestea, scăderea în greutate are propriile beneficii de a creşte colesterolul HDL, de a reduce trigliceridele, de a îmbunătăţi sensibilitatea la insulină şi de a scădea tensiunea arterială. Atunci când sunt adoptate intensiv, dieta şi scăderea în greutate, duse la potenţialul lor maxim, pot elimina necesitatea terapiei medicamentoase pentru hiperlipidemie, hipertensiune arterială sau diabet zaharat de tip 2 sau pot simplifica regimurile multimedicamentale din ce în ce mai complexe necesare pentru a controla aceste afecţiuni.

GRASIMI DIETICE SI LIPIDE SANGUENE

Grăsimile saturate, grăsimile trans-nesaturate din uleiurile vegetale parţial hidrogenate şi colesterolul însuşi cresc colesterolul LDL din sânge.4,5 Grăsimile saturate şi colesterolul sunt prezente în principal în grăsimile din lactate şi carnea roşie, în timp ce grăsimile trans sunt prezente în majoritatea alimentelor prăjite şi a produselor de panificaţie din Statele Unite. Acizii graşi trans sunt prezenţi şi în grăsimea din lapte şi carne, formată în intestinul rumegătoarelor de bacterii în timpul digestiei. Toate liniile directoare cer reducerea acestor lipide alimentare. Când grăsimile saturate, grăsimile trans şi colesterolul sunt toate reduse, colesterolul LDL scade. Acest lucru se întâmplă cu orice nutrient îl înlocuieşte şi acesta este motivul pentru ghidurile tradiţionale de a recomanda o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi, bogată în carbohidraţi ca o modalitate pragmatică de a reduce grăsimile nesănătoase.1 Întrebarea rămasă este dacă nutrienţii şi alimentele, altele decât cele care sunt bogate în carbohidraţi, ar putea înlocui grăsimile nesănătoase. Posibilităţile sunt grăsimile şi uleiurile nesaturate şi proteinele. Potenţialele benefice ale grăsimilor nesaturate sunt de mult stabilite, iar noi mecanisme sunt încă descoperite.6,7 Mai mult decât atât, beneficiile proteinelor pentru îmbunătăţirea riscului de BCV tocmai ies la iveală.8,9

Efectele asupra lipidelor din sânge şi tensiunii arteriale ale acestor abordări care pun accentul fie pe carbohidraţi, grăsimi nesaturate, fie proteine au fost comparate în studiul OmniHeart, care este discutat mai târziu.8

Diete bogate în carbohidraţi, cu conţinut scăzut de grăsimi pentru a reduce colesterolul LDL şi tensiunea arterială

Dietele sărace în grăsimi, bogate în carbohidraţi reduc colesterolul LDL în general cu o cantitate modestă, 5% până la 10%, proporţional cu aderarea.5 Dietele cu conţinut scăzut de grăsimi şi colesterol pot reduce mai mult colesterolul LDL, dar acceptabilitatea de către publicul larg poate fi limitată. Dietele cu conţinut scăzut de grăsimi pot avea deficit de acizi graşi esenţiali.

Dietele sărace în grăsimi, bogate în carbohidraţi nu numai că reduc colesterolul LDL, ci şi colesterolul HDL şi cresc trigliceridele (Fig. 28-1).5,6 Deoarece raportul LDL/HDL este neschimbat, nu se poate presupune că riscul de BCV scade.

Dieta DASH: un tip de dietă cu conţinut scăzut de grăsimi şi bogat în carbohidraţi pentru a controla tensiunea arterială şi colesterolul LDL

Studiul Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) a încercat să combine informaţiile din epidemiologie şi studiile pe animale cu privire la posibile noi mijloace alimentare de prevenire şi tratare a hipertensiunii arteriale.

studiile populaţiei au sugerat că şi alţi nutrienţi pot avea efecte benefice. Grupul de cercetare DASH a proiectat un model alimentar bogat în fructe şi legume şi produse lactate cu conţinut scăzut de grăsimi, care includea nuci şi cereale integrale şi era sărac în carne roşie şi deserturi şi băuturi care conţin zahăr. Dieta DASH a redus substanţial tensiunea arterială şi a extins potenţialul de control nutriţional al hipertensiunii.10 Când dieta DASH a fost combinată cu sodiu redus, efectele benefice au fost şi mai puternice (Fig. 28-2).11 În populaţia tipică de pacienţi vârstnici din practica clinică, dieta DASH cu conţinut scăzut de sodiu a redus tensiunea arterială sistolica şi hipertensiunea arterială sistolica cu 15 mm Hg în cei cu tensiune arterială peste medie (120 până la 139 mm Hg),12 denumite acum „prehipertensiune" de către Comitetul Naţional Mixt 7.13

Dieta DASH a redus, de asemenea, colesterolul LDL, aşa cum ar fi prezis din conţinutul său scăzut de grăsimi saturate şi colesterol. Interesant este că trigliceridele nu au crescut în dieta DASH, aşa cum o fac adesea într-o dietă bogată în carbohidraţi. Poate că acest lucru se datorează tipului relativ bun de carbohidraţi utilizaţi în dietă, care determină un răspuns redus la nivelul glucozei din sânge (adică, având un indice glicemic scăzut).15 În general, riscul prezis de BCV a fost redus în dieta DASH datorită beneficiilor sale de scădere a tensiunii arteriale şi a colesterolului LDL care depăşesc scăderea colesterolului HDL14. DASH este considerat modelul alimentar de referinţă recomandat de Comitetul pentru obiectivele dietetice din SUA.16

Diete cu conţinut scăzut de grăsimi şi boli cardiovasculare: studii clinice şi epidemiologie

Dietele cu conţinut scăzut de grăsimi nu au avut încă un test satisfăcător într-un studiu clinic randomizat cu obiective clinice. Women's Health Initiative (WHI) a fost un astfel de studiu pe 160.000 de femei din Statele Unite. Aceste femei au fost randomizate fie la o dietă săracă în grăsimi, bogată în carbohidraţi, bogată în fructe şi legume, fie într-un grup de comparaţie fără intervenţie şi urmate timp de 7,5 ani. Nu a avut loc niciun efect asupra obiectivelor BCV şi a cancerului.17 Deşi WHI a stabilit un obiectiv pentru reducerea grăsimilor totale la 20%, a fost clar din lipsa reducerii HDL sau a creşterii trigliceridelor, ambii biomarkeri ai reducerii grăsimilor din dietă, că participanţii au reuşit să reducă grăsimea doar minim. Studiile anterioare la scară mică nu au găsit o reducere a BCV cu dietele sărace în grăsimi.5 Ornish şi colegii18 au folosit o dietă vegetariană, cu conţinut scăzut de grăsimi, ca o parte majoră a schimbării generale a stilului de viaţă, care a inclus exerciţii intensive la un grup mic de pacienţi cu CHD. Pacienţilor le-au fost oferite mese. Stenoza coronariană s-a îmbunătăţit în grupul tratat, deşi studiul nu a fost suficient de mare pentru a evalua efectul asupra evenimentelor clinice. Un program mai puţin intensiv de dietă cu conţinut scăzut de grăsimi şi exerciţii fizice în Heidelberg, Germania, a găsit, de asemenea, beneficii asupra stenozei coronariene.19 Datele epidemiologice, în general, nu au

Efectul dietei DASH cu conţinut scăzut de sodiu asupra tensiunii arteriale sistolice:

Figura 28-2 Efectul dietei DASH cu conţinut scăzut de sodiu asupra tensiunii arteriale sistolice. (Modificat din Vollmer WM, Sacks FM, Ard J şi colab.: Efectele dietei şi a aportului de sodiu asupra tensiunii arteriale: analiza de subgrup a studiului DASH-sodiu. Ann Intern Med 2001;135:1019-28.)

a găsit o relaţie între cantitatea de grăsimi totale şi CHD.20 Un model alimentar cu conţinut scăzut de grăsimi se poate baza pe alimente sănătoase, cum ar fi cereale integrale, fructe şi legume, produse lactate cu conţinut scăzut de grăsimi, peşte şi carne slabă, sau poate avea o mulţime de alimente bogate în carbohidraţi şi calorii, cum ar fi produse din făină rafinată, deserturi şi băuturi care conţin zahăr. Tipul de dietă cu conţinut scăzut de grăsimi poate fi esenţial pentru succesul sau eşecul acesteia pentru îmbunătăţirea factorilor de risc.

Efectele dietelor sărace în grăsimi şi bogate în carbohidraţi asupra factorilor de risc de BCV şi a bolii coronariene sunt următoarele:

Reducerea tensiunii arteriale

Reducerea concentraţiei de colesterol LDL

Reducerea concentraţiei de colesterol HDL

Niciun efect asupra raportului LDL-colesterol HDL

Creşterea trigliceridelor, cu excepţia cazului în care predomină alimentele cu indice glicemic scăzut

Îmbunătăţirea stenozei coronariene (cu un program intensiv de exerciţii fizice)

Nicio reducere a CHD în studiile epidemiologice sau studiile la scară mică, de scurtă durată

Nicio reducere a BCV în WHI definitiv

Diete moderate cu grăsimi nesaturate

Înlocuirea grăsimilor saturate cu grăsimi nesaturate are o istorie lungă în prevenirea bolilor cardiovasculare. În anii 1950 şi 1960, uleiurile vegetale polinesaturate din porumb, soia şi seminţe de şofrăn erau folosite în esenţă ca medicament, lipsind medicamente eficiente şi bine tolerate, pentru a scădea colesterolul din sânge. Aceste uleiuri polinesaturate sunt cei mai puternici nutrienţi care scad LDL şi mai multe studii clinice au demonstrat o reducere semnificativă a BCV.5 Un alt tip de ulei nesaturat este uleiul de rapiţă, care este în principal grăsimi mononesaturate, dar are şi un acid gras omega-3, acidul a-linolenic. Lyon Heart Study a folosit acest tip de ulei cu o dietă mediteraneană într-un studiu de prevenţie secundară care a constatat o reducere a BCV (Fig. 28-3).21 Acidul a-linolenic, de asemenea, predominant în uleiul de soia

Figura 28-3 Studiul Lyon Heart. Un studiu al unei diete mediteraneene la pacienţii după infarct miocardic. (Modificat din de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994;343: 1454-9.)

şi unele produse vegetale, este puternic protector împotriva CHD în studiile epidemiologice.22 În cele din urmă, uleiul de măsline şi soiurile de uleiuri de floarea soarelui şi şofran cu un conţinut ridicat de mononesaturate au în principal uleiuri mononesaturate. Această clasă de ulei vegetal îmbunătăţeşte factorii de risc, deşi nu a fost efectuat un studiu clinic final.

Indiferent de grăsimile nesaturate folosite pentru a înlocui grăsimile saturate şi trans, fie că sunt uleiuri vegetale lichide nehidrogenate (de exemplu, canola, măsline, floarea soarelui, şofrănel, arahide, soia) sau din nuci, aportul total de grăsimi poate fi făcut să rămână acelaşi sau poate fi crescut pentru a înlocui nişte carbohidraţi. În prezent, există o incertitudine dacă grăsimile polinesaturate sau mononesaturate sunt superioare pentru prevenirea CHD, deşi dovezile actuale tind să favorizeze uleiurile polinesaturate. Grăsimile polinesaturate au un efect puţin mai mare decât grăsimile monosaturate în scăderea nivelului de LDL4,5 şi poate în reducerea markerilor inflamatori seric.6 Orice tip de grăsime creşte colesterolul HDL şi scade trigliceridele în comparaţie cu carbohidraţii. Totuşi, aşa cum se discută mai târziu, tipul de hrană cu carbohidraţi poate avea legătură cu efectele sale metabolice.15 Dietele bogate în grăsimi nesaturate îmbunătăţesc profilul lipidic nu numai în comparaţie cu grăsimile saturate, ci şi cu carbohidraţii.

Studiile randomizate arată definitiv beneficiile grăsimilor polinesaturate. Trei23-25 din patru23-26 studii randomizate au arătat beneficii semnificative asupra ratelor coronariene (Tabelul 28-1). Pe lângă scăderea LDL, grăsimile polinesaturate pot reduce răspunsul inflamator vascular şi pot limita tendinţa particulelor de LDL de a se lega de celulele vasculare şi de a-şi depozita colesterolul în intima vasculară.6,7 La maimuţe, grăsimile polinesaturate din uleiurile vegetale au regresat de fapt ateroscleroza coronariană. există pentru utilizarea uleiurilor polinesaturate pentru a înlocui grăsimile saturate pentru a preveni bolile coronariene.

Grăsimile mononesaturate au o relaţie mai mică directă cu prevenirea coronariană în comparaţie cu grăsimile polinesaturate. Epidemiologia arată o reducere modestă a CHD la limita semnificaţiei statistice.20 Nu a avut loc un studiu clinic care a crescut în mod specific grăsimile mononesaturate pentru a preveni CHD. Modelele de maimuţă de ateroscleroză nu arată un beneficiu al grăsimilor mononesaturate.27 Cu toate acestea, la om,

grăsimile mononesaturate scad LDL şi păstrează nivelurile de HDL şi TG aproape la fel de mult ca grăsimile polinesaturate. Uleiurile mononesaturate, în special uleiul de măsline, au făcut parte integrantă din dieta tradiţională mediteraneană veche de secole, care a fost asociată cu rate coronariene foarte scăzute.29 Astfel, există motive pentru a susţine un aport crescut de uleiuri nesaturate dintr-o varietate de surse, mononesaturate şi polinesaturate.

Diete cu conţinut redus de carbohidraţi, grăsimi nesaturate şi proteine: o nouă schimbare a abordării dietetice DASH

Dieta DASH, considerată dieta de referinţă pentru sănătate în Statele Unite,16 este săracă în grăsimi şi bogată în carbohidraţi. Deşi a redus tensiunea arterială şi colesterolul LDL, a redus colesterolul HDL şi nu a afectat trigliceridele.14 Având în vedere dovezile favorabile privind grăsimile nesaturate şi HDL şi trigliceridele, s-a emis ipoteza că dieta DASH ar putea fi îmbunătăţită în efectele sale generale asupra factorilor de risc de BCV prin înlocuirea unora dintre carbohidraţi cu grăsimi nesaturate. În plus, aportul mai mare de proteine, care înlocuieşte carbohidraţii, a fost predictiv pentru reducerea tensiunii arteriale şi BCV în studiile epidemiologice, iar studiile la scară mică au găsit efecte favorabile asupra factorilor de risc lipidici. Studiul OmniHeart (Aport optim de macronutrienţi) a conceput trei diete sănătoase, una bogată în carbohidraţi, cum ar fi dieta DASH, alta bogată în grăsimi nesaturate şi o treime bogată în proteine, din surse mixte.8 Toate trei au fost sărace în grăsimi saturate şi colesterol şi bogate în potasiu, fructe, legume, nuci şi alimente cu conţinut scăzut de grăsimi. Toate cele trei diete au îmbunătăţit substanţial tensiunea arterială şi colesterolul LDL. Cu toate acestea, reducerea aportului de carbohidraţi fie prin creşterea grăsimilor nesaturate, fie a proteinelor a redus şi mai mult tensiunea arterială şi a redus trigliceridele. Dieta cu grăsimi nesaturate a crescut colesterolul HDL, în timp ce dieta cu proteine a scăzut colesterolul LDL şi colesterolul HDL (Tabelul 28-2).8 Luate împreună, reducerea moderată a aportului de carbohidraţi, de la 58% la 48% din caloriile totale, a produs o reducere suplimentară cu 11% până la 13% a riscului estimat de BCV al dietei de tip DASH20% dincolo de efectul estimat al dietei de tip BCV.

Tipul de carbohidraţi

Amestecul obişnuit de carbohidraţi din dieta occidentală conţine polizaharide mult rafinate, cum ar fi în pâine şi produse de patiserie, şi zaharuri în sucuri şi sifon. Acestea au un indice glicemic ridicat, ceea ce determină o creştere substanţială a glucozei şi insulinei.15 Alte tipuri de carbohidraţi care se găsesc în cerealele integrale şi legumele au un indice glicemic mai scăzut, deoarece digestia şi absorbţia glucozei sunt lente. Acestea provoacă o creştere mai mică a glicemiei şi, prin urmare, a insulinei. Indicele glicemic scăzut al cerealelor şi legumelor se explică parţial prin conţinutul de fibre al acestor alimente dar şi prin digestibilitatea intrinsecă a alimentelor. Aceste alimente provoacă, de asemenea, o creştere mai mică a trigliceridelor plasmatice decât carbohidraţii cu indice glicemic mai mare consumaţi mai frecvent. Unele dintre preocupările legate de o dietă săracă în grăsimi pot fi lăsate deoparte dacă un pacient mănâncă cu adevărat alimente cu indice glicemic scăzut, mai degrabă decât alimentele omniprezente, mai puţin dorite, bogate în carbohidraţi, care

prea adesea sunt o parte majoră a dietelor sărace în grăsimi. Totuşi, acest concept trebuie pus la o încercare definitivă.

Efectele dietelor cu conţinut scăzut de carbohidraţi şi grăsimi nesaturate asupra BCV sunt următoarele:

Reducerea tensiunii arteriale

Reducerea concentraţiei de colesterol LDL

Menţinerea concentraţiei de colesterol HDL

Reducerea raportului LDL-colesterol HDL

Scăderea trigliceridelor în comparaţie cu dietele sărace în grăsimi

Reducerea evenimentelor BCV (grăsimi polinesaturate)

Efectele aportului crescut de proteine şi a unui consum redus de carbohidraţi sunt următoarele:

Scăderea tensiunii arteriale

Scăderea colesterolului LDL

Scăderea colesterolului HDL

Trigliceride scăzute

Risc scăzut de BCV în studiile epidemiologice

BCV nu a fost studiat direct într-un studiu randomizat

Ulei de peşte pentru a preveni CHD

La începutul anilor 1980, două linii de dovezi s-au unit pentru a genera entuziasm larg răspândit cu privire la efectele potențial cardioprotectoare ale acizilor graşi omega-3, în special cei din uleiul de peşte (EPA, DHA). Populaţiile care consumau cantităţi mari de peşte gras au avut rate scăzute de BCV, iar în multe studii epidemiologice, aportul de n-3 PUFA sau nivelurile din sânge sunt invers invers legate de BCV. Cel mai cunoscut beneficiu al uleiului de peşte este reducerea trigliceridelor din sânge. Este necesară o doză mare, necesitând 10 până la 15 capsule de 1 g de ulei de peşte care conţin între 20% şi 50% acizi graşi omega-3. Este disponibilă o versiune pe bază de reţetă a uleiului de peşte, care conţine 90% acizi graşi omega-3. Acest lucru necesită mai puţine capsule. Utilizarea uleiului de peşte pentru hipertrigliceridemie este discutată în capitolul 26.

Acizii graşi polinesaturaţi fie din peşte, fie din plante au alte proprietăţi antiinflamatorii care sunt încă în curs de descoperire. Studiile epidemiologice arată că acizii graşi omega-3 sunt asociaţi cu evenimente cardiovasculare reduse, atât fatale, cât şi non-letale.30,31 Uleiul

de peşte şi alţi acizi graşi polinesaturaţi au efecte potenţial anti-aritmice, crescând pragul de depolarizare al canalelor ionice. Cu toate acestea, o viziune mai amplă a beneficiilor acizilor graşi omega-3 este necesară deoarece moartea subită nu poate explica toate reducerea evenimentelor BCV, nefatale şi fatale, găsite în studiile epidemiologice şi studiile clinice.

Studiul Diet and Reinfarction Trial (DART) a testat efectul consumului crescut de peşte gras sau ulei de peşte (1,5 g/zi) timp de 2 ani în 2033 bărbaţi galezi care au avut un infarct miocardic acut.32 Această cantitate mică de peşte gras sau ulei de peşte a redus semnificativ mortalitatea totală şi coronariană. Cu toate acestea, infarctul miocardic nonfatal nu a fost afectat semnificativ. Aceste rezultate au fost întărite de studiul GISSI Prevenzione, care a testat 1 g/zi de acizi graşi polinesaturaţi n-3 la 11.324 de pacienţi italieni care au supravieţuit unui infarct miocardic recent.33 În ambele studii, rata mortalităţii a început să scadă în grupul cu ulei de peşte încă de la 3 luni după începerea tratamentului. Studiile recente pentru a testa în mod specific efectul uleiului de peşte asupra aritmiei cardiace au produs rezultate mixte.34,35 În noiembrie 2005, rezultatele au fost raportate dintr-un studiu japonez de prevenire primară a BCV cu ulei de peşte au arătat o reducere izbitoare a evenimentelor nefatale de BCV.

Efectele consumului de ulei de peşte sunt după cum urmează:

Doze mari (>5 g/zi acizi graşi omega-3)

Reducerea trigliceridelor din sânge

Reducerea tensiunii arteriale

Antitrombotic

Doze mici (1 până la 2 g/zi acizi graşi omega-3)

Prevenirea evenimentelor BCV, fatale sau nefatale

OBEZITATEA

În această secţiune discutăm pe scurt problema în creştere a obezităţii şi apoi oferim o abordare practică pentru evaluarea obezităţii şi tratamentul acesteia. Acoperim cerinţele de aport de energie pentru pierderea în greutate şi stabilitatea greutăţii, influenţa carbohidraţilor, grăsimilor şi proteinelor asupra succesului în pierderea în greutate şi abordări dietetice specifice.

Prevalenţa obezităţii şi a excesului de greutate continuă să crească în ciuda educaţiei de sănătate publică privind alimentaţia sănătoasă şi exerciţiile fizice. Obţinerea şi menţinerea unei greutăţi sănătoase poate contribui la reducerea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare, inclusiv dislipidemia, diabetul şi hipertensiunea arterială. Cu toate acestea, rolul excesului de grăsimi, proteine şi carbohidraţi în cauza excesului de greutate şi în tratamentul acesteia continuă să fie dezbătut. Până în prezent, majoritatea cercetărilor publicate au implicat studii pe termen scurt (durată < 1 an). Datele actuale disponibile

despre pierderea în greutate pe termen lung sunt limitate. Pierderile în greutate raportate în mod obişnuit care rămân după 4 până la 5 ani reprezintă aproximativ 3% până la 6% din greutatea corporală iniţială.37 O pierdere în greutate de 5% are beneficii pentru sănătate, inclusiv reducerea lipidelor şi a nivelului de glucoză seric. Sunt necesare cercetări care sprijină modelele de alimentaţie sănătoasă şi modificarea stilului de viaţă pentru a atinge şi menţine greutatea pe o perioadă lungă de timp. Strategiile care vizează reducerea obezităţii, precum şi a morbidităţii şi mortalităţii cauzate de bolile cronice asociate cu aceasta, pot fi mai eficiente dacă succesul include şi calitatea vieţii.

Două treimi dintre adulţii din Statele Unite sunt supraponderali, iar 32% sunt obezi, conform Sondajului naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei din 2003-2004 (NHANES).38 Excesul de greutate este definit ca un exces de greutate corporală în comparaţie cu înălţimea. Obezitatea este definită de grupul de consens al National Institutes of Health ca o proporţie anormal de mare de grăsime corporală.

Indicele de masă corporală ca măsură a excesului de greutate

Sunt folosite o varietate de metode pentru a determina dacă cineva este supraponderal sau obez. Unele se bazează pe relaţia dintre înălţime şi greutate; altele se bazează pe măsurători ale grăsimii corporale. Cea mai des folosită metodă este indicele de masă corporală (IMC). IMC poate fi folosit pentru a depista atât supraponderalitatea, cât şi obezitatea la adulţi. Este un calcul bazat pe înălţime şi greutate şi nu este specific de gen. IMC nu măsoară procentul de grăsime corporală.

IMC este determinat prin împărţirea greutăţii unei persoane în kilograme la înălţimea în metri pătrat:

greutate (kg)
inaltime (m2)

IMC al unei persoane care cântăreşte 160 lb şi are 5'5" înălţime se calculează după cum urmează:

160 lb 2,2 kg/lb = 72,7 kg

65 inchi x 2,54 cm = 165,1 cm = 1,65 m

(1,65 m)2 = 2,72 m2

IMC = 72,7 kg 2,72 m2 = 26,7 kg/m2

Tabelul 28-3 ilustrează valorile IMC calculate.

Un grup de experţi convocat de Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui (NHLBI) în cooperare cu Institutul Naţional de Diabet şi Boli Digestive şi de Rinichi (NIDDK) a clasificat în continuare categoriile pentru IMC (Tabelul 28-4).

Determinarea IMC este ieftină, simplă şi rapidă, dar are limitări. La adulţii foarte musculoşi, utilizarea IMC ca instrument de măsurare îi poate clasifica drept „supraponderali" atunci când sunt în formă şi sănătoşi. O altă problemă cu utilizarea IMC este la adulţii care şi-au pierdut masa musculară, cum ar fi persoanele în vârstă. Instrumentul poate indica că se află în categoria de greutate „sănătoasă" atunci când pot fi expuşi riscului din cauza rezervelor nutriţionale reduse.

Circumferinţa taliei

Circumferinţa taliei este corelată pozitiv cu conţinutul de grăsime abdominală. Oferă o măsurătoare acceptabilă pentru evaluarea conţinutului de grăsime abdominală al unui pacient şi este cel mai util atunci când IMC este mai mic de 35. Circumferinţa taliei este mai predictivă pentru riscul de îmbolnăvire decât IMC după vârsta de 65 de ani şi în populaţiile asiatice-americane. Riscul ridicat de dezvoltare a hipertensiunii, diabetului şi bolilor cardiovasculare este asociat la femeile cu circumferinţa taliei > 35 inchi (> 88 cm) şi la bărbaţi > 40 inci (> 102 cm).

Evaluarea clinică a obezităţii

Evaluarea medicală a obezităţii trebuie făcută de către medic şi să includă înălţimea, greutatea şi circumferinţa taliei. Examenul medical ar trebui să excludă alte cauze fiziologice şi să evalueze starea generală de risc. Pe lângă o evaluare medicală, o evaluare psihologică poate fi benefică. Aceasta poate include evaluarea barierelor în calea tratamentului, inclusiv tulburări de alimentaţie, dependenţe, depresie şi alte tulburări mentale.

Evaluarea nutriţională constă într-o evaluare a tiparelor actuale de alimentaţie, inclusiv numărul şi momentul meselor şi gustărilor, metodele de preparare a alimentelor şi frecvenţa de a mânca departe de casă. Trebuie evaluat un istoric de greutate şi dietă, împreună cu modificările de greutate după vârsta de 18 ani. Ar trebui să se verifice o evaluare a motivaţiei pentru pierderea în greutate şi a barierelor în calea tratamentului, inclusiv sistemele de susţinere a cunoştinţelor, preocupările financiare şi limitările fizice.

Trebuie determinat nivelul de activitate fizică, inclusiv tipul de exerciţiu, durata şi intensitatea, precum şi angajamentul pacientului faţă de un program.

Obiective pentru pierderea în greutate şi gestionarea

Obiectivele generale ale pierderii în greutate şi ale managementului sunt: (1) prevenirea creşterii în greutate în continuare; (2) reduce greutatea corporală; (3) menţine greutatea pierdută pe termen lung; şi (4) reduce factorii de risc asociaţi cu obezitatea. Dovezi bune din studiile clinice randomizate indică faptul că persoanele supraponderale şi obeze pot reduce cu succes riscurile pentru sănătate cu o pierdere în greutate de 10% din greutatea iniţială.

Cu succes, poate fi încercată o scădere în continuare în greutate, dacă este justificată, printr-o evaluare ulterioară.

Determinarea nivelurilor de calorii pentru pierderea în greutate

Accentul intervenției dietetice pentru pierderea în greutate la pacienții supraponderali sau obezi este o dietă cu conținut scăzut de calorii. Niciun plan alimentar nu produce pierdere în greutate fără o reducere planificată a caloriilor. Acest lucru a fost demonstrat în mod convingător de WHI.39 O dietă bogată în carbohidrați și săracă în grăsimi, predată fără reducerea caloriilor, nu a reușit să producă o scădere susținută în greutate, răsturnând astfel anumite dogme conform cărora consumul sărac în grăsimi va cauza „automat" calorii reduse și pierdere în greutate. Studiile randomizate sugerează că pierderea în greutate cu o rată de 1 până la 2 lb pe săptămână este realizabilă prin reducerea aportului de calorii. Există numeroase metode pentru a determina necesarul de calorii pentru pierderea în greutate. O metodă pentru determinarea necesarului de calorii este de a calcula necesarul de energie de repaus prin ecuația Harris-Benedict:40

Pentru femei: REE = 655 + (9,56 x greutate [kg]) +

(1,85 x înălțime [cm]) - (4,67 x vârstă)

Pentru bărbați: REE = 66,5 + (13,75 x greutate [kg]) +

(5,0 x înălțime [cm]) - (6,8 x vârstă)

După ce ați determinat necesarul de energie de repaus, adăugați un factor de activitate și, în final, scădeți kilocaloriile pentru pierderea în greutate.

Exemplu:

Femeie, 40 de ani. Înălțime: 5'5" (165 cm), Greutate: 165 lb

(75 kg), Nivel de activitate: ușor

Pasul 1: REE folosind ecuația Harris-Benedict

REE = 655 + (9,56 x 75) + (1,85 x 165) - (4,67 x 40) REE =1491

Pasul 2: Adăugați factorul de activitate la REE și determinați kilocaloriile pentru menținerea greutății

Nivel de activitate Descriere Multiplicator

Repaus: imobilizat la pat, sedentar = 1,0

Lumină: activități zilnice de rutină = 1,3

Moderat: program regulat de exerciții în plus față de activitățile zilnice = 1,5

Viguros: muncitor în construcţii sau atlet greu = 1,7 REE 1491 x 1,3 = 1938

Calorii estimate pentru menţinerea greutăţii = 1938

Pasul 3: Pentru pierderea in greutate, scade 500 kcal* pe zi din kcal pentru mentinerea greutatii

1938 calorii - 500 kcal/zi =

1438 kcal pentru pierderea în greutate de 1 lb/săptămână 7

O altă metodă mai simplă de a determina nivelul de calorii pentru o dietă de slăbire este de a selecta un nivel de calorii standard care a fost folosit în multe studii clinice privind pierderea în greutate. Dietele care conţin 1000 până la 1200 kcal/zi pot fi selectate pentru majoritatea femeilor; pentru bărbaţi se poate alege o dietă între 1200 kcal/zi şi 1600 kcal/zi. Nivelurile mai ridicate pot fi potrivite pentru femeile care cântăresc 165 lb sau mai mult sau care fac exerciţii fizice. Un deficit caloric zilnic de 500 kcal va produce o pierdere în greutate de 1 kg pe săptămână. Rate mai graduale de pierdere în greutate pot fi atinse printr-o reducere mai modestă şi susţinută a caloriilor.

Conţinutul de macronutrienţi al intervenţiei dietei pentru pierderea în greutate

Studiile clinice publicate de rezultate pe termen lung pentru tratamentul alimentar al obezităţii sunt limitate. Dezbaterea continuă cu privire la conţinutul cel mai eficient de macronutrienţi al dietei pentru a sprijini pierderea în greutate şi menţinerea greutăţii pierdute.

Dieta cu conţinut scăzut de grăsimi versus dieta moderată pentru pierderea în greutate

Dieta convenţională pentru pierderea în greutate este săracă în grăsimi, ceea ce are o bază raţională deoarece grăsimea este densă energetic în comparaţie cu carbohidraţii. Ipoteza cu conţinut scăzut de grăsimi este că scăderea grăsimilor cu densă energetică din dietă va duce la o reducere generală a caloriilor. O meta-analiză a studiilor cu diete cu conţinut scăzut de grăsimi a arătat o reducere medie a dietei de la 38% la 27% şi a dus la o pierdere medie în greutate de 3,2 kg.41 Aceste studii au fost în mare parte pe termen scurt şi au fost contestate de alţi cercetători, invocând preocupări metodologice pentru anumite studii utilizate în analiză, inclusiv intensitatea deseori mai mare a intervenţiilor cu control fără intervenţii în grupul fără intervenţii în comparaţie cu grupul fără intervenţii. grupuri de control randomizate.42

O ipoteză alternativă la reducerea grăsimilor pentru a ajuta la reducerea energiei şi, prin urmare, la pierderea în greutate este reducerea aportului de toţi macronutrienţii, dar să lăsăm neschimbate proporţiile obişnuite de grăsimi, carbohidraţi şi proteine. În unele studii

clinice cu aport alimentar complet controlat, compoziţia macronutrienţilor nu a afectat rata sau cantitatea totală de pierdere în greutate pe termen scurt.43-45 Factorul crucial pentru pierderea în greutate este reducerea aportului de calorii.

Cu toate acestea, rămâne de stabilit pe termen lung dacă există vreun avantaj relativ la dietele care sunt reduse în grăsimi (conţinut bogat în carbohidraţi) în comparaţie cu cele care sunt reduse în carbohidraţi şi mai mari în grăsimi şi proteine. Am comparat aceste două abordări într-un studiu randomizat şi am constatat că o dietă moderată în grăsimi bazată pe dietele din sudul

Europa şi Marea Mediterană au permis o varietate mai mare de alimente care sunt considerate apetisante în comparaţie cu o dietă mai blândă, săracă în grăsimi şi care a avut un succes mai bun pe termen lung.46 La 101 bărbaţi şi femei supraponderali, jumătate au fost instruiţi să mănânce o dietă săracă în grăsimi (20% calorii din grăsimi) şi jumătate să mănânce o dietă moderată cu grăsimi din dieta mononutătură (35% calorii din dieta monograsă). unt, nuci, uleiuri de masline si canola). După 18 luni, doar unul din cinci participanţi la studiu au putut să urmeze dieta săracă în grăsimi, în timp ce mai mult de jumătate a urmat dieta moderată în grăsimi. Ambele grupuri au pierdut în medie 11 kilograme în primele 6 luni. Grupul cu grăsimi moderate şi-a menţinut o scădere în greutate semnificativă timp de 18 luni, în timp ce grupul cu grăsimi scăzute a câştigat mai mult de jumătate din aceasta (Fig. 28-4). După 21/2 ani, grupul cu grăsimi moderate şi-a menţinut în continuare această reducere în greutate. În mod surprinzător, cei care urmează o dietă moderată în grăsimi au crescut consumul de legume şi fibre în comparaţie cu grupul cu conţinut scăzut de grăsimi. Atribuim succesul unei diete cu conţinut moderat de grăsimi şi cu energie limitată faptului că pacienţii ar putea include alimentele preferate dacă ar urmări cu atenţie mărimea porţiilor. De exemplu, ar putea folosi sosuri de salată pline de grăsime, să mănânce nuci pentru gustări şi să sojească legume şi carne.

Diete bogate în proteine, cu conţinut scăzut de carbohidraţi

O dietă bogată în proteine şi săracă în carbohidraţi pentru pierderea în greutate a fost promovată în presă. Cu toate acestea, o revizuire realizată de Freedman, King şi Kennedy în 2001 a concluzionat că este necesară o evaluare atentă, ştiinţifică a acestor abordări ale pierderii în greutate.47 Ulterior, două studii au raportat că dietele cu conţinut scăzut de carbohidraţi care au crescut proteinele sau grăsimile au redus greutatea corporală mai mult decât dietele convenţionale sărace în grăsimi timp de 6 până la 12 luni. Cu toate acestea, la punctul de 12 luni, diferenţa de pierdere în greutate şi-a pierdut semnificaţia statistică.48,49

Comparaţia dietelor populare

Patru diete populare pentru pierderea în greutate în cărţile cele mai vândute au fost comparate într-un studiu randomizat, care a durat 1 an.50 Dietele au fost Ornish (foarte scăzute în grăsimi, bogate în carbohidraţi), Weight Watchers (reducere echilibrată a caloriilor), Zone (reducere moderată a carbohidraţilor, indice glicemic scăzut, creşterea

proteinelor şi grăsimilor nesaturate, carbohidraţi şi grăsimi nesaturaţi ridicat (scăzut în grăsimi),

Atkins

Zonă

Observatori de greutate

Ornish

Figura 28-5 Comparaţia dietelor populare de slăbit. (Modificat din Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al: Comparaţia dintre dietele Atkins, Ornish, Weight Watchers şi Zone pentru pierderea în greutate şi reducerea riscului de boli de inimă: un studiu randomizat. JAMA 2005;293:43-53.)

Fructe proaspete ca desert zilnic - dulciuri care conţin zahăr sau miere consumate de câteva ori pe lună

Carne roşie consumată rar

Vin cu moderaţie la mese

În dieta tradiţională mediteraneană procentul de calorii din grăsimi variază de la 28% la 40% în funcţie de regiune. Majoritatea grăsimilor sunt mononesaturate, grăsimile saturate fiind < 8% din totalul kilocaloriilor.

Piramida mediteraneană ilustrată în Figura 28-6 este concepută pentru a transmite o idee generală a proporţiilor relative şi a frecvenţei consumului de alimente care contribuie la acest model alimentar general. La baza piramidei, dieta conţine multe tipuri diferite de cereale, pâine, paste, orez, bulgur (grâu spart) şi cartofi. Este încurajat consumul zilnic de fructe, legume, fasole, leguminoase şi nuci, împreună cu ulei de măsline şi cantităţi moderate de brânză şi iaurt. Peştele, păsările de curte şi ouăle sunt principalele surse de proteine. Carnea roşie este limitată la câteva ori pe lună.

O dietă în stil mediteranean poate fi încorporată cu succes în dieta americană folosind principiile principale, dar înlocuind alimente uşor disponibile şi acceptabile pentru palatul american. Tabelul 28-5 ilustrează un plan de masă de 1500 de calorii şi un plan de masă de 2000 de calorii care sunt modelate după dieta mediteraneană. Planul de masă de 1500 de calorii poate fi folosit pentru un plan general de pierdere în greutate pentru mulţi adulţi, în timp ce un plan de masă de 2000 de calorii este conceput pentru menţinerea greutăţii. Tabelul 28-6 prezintă un exemplu de plan alternativ de alimentaţie cu conţinut scăzut de grăsimi bazat pe dieta DASH.

În general, obiectivul principal în selectarea dietelor sănătoase este de a alege acelea care nu numai că vor reduce riscul de apariţie a bolilor cronice, dar care sunt gustoase şi

acceptabile pentru sănătatea pe termen lung. Dieta în stil mediteranean și dieta DASH sunt abordări ale alimentației care s-au dovedit a fi acceptabile și sănătoase. Studiul OmniHeart a arătat superioritatea unei diete bogate în grăsimi nesaturate și proteine pe baza principiilor stabilite în DASH.8 Dieta cu grăsimi nesaturate OmniHeart are asemănări puternice cu dieta mediteraneană.

ACTIVITATEA FIZICĂ

Numeroase studii științifice au demonstrat că activitatea fizică previne și tratează mulți factori de risc stabiliți, inclusiv hipertensiunea arterială, rezistența la insulină și intoleranța la glucoză, concentrații crescute de trigliceride, niveluri scăzute de colesterol HDL și obezitate.51 Efectul sau beneficiul exercițiului este influențat de exercițiul specific, de variația individuală și de pierderea în greutate. Activitatea fizică poate fi un adjuvant important al dietei pentru obținerea și menținerea pierderii în greutate. Registrul național de control al greutății a identificat 3000 de bărbați și femei care au pierdut cel puțin 30 kg și și-au menținut pierderea în greutate timp de cel puțin 1 an.52 Pierderea medie în greutate pentru acești indivizi a fost de 30 kg, iar durata medie de timp în care și-au menținut greutatea pierdută a fost de 5,5 ani. Optzeci și unu la sută dintre participanți au raportat activitate fizică. Femeile au raportat că consumă în medie 2445 kcal pe săptămână, în timp ce bărbații au raportat că consumă 3298 kcal pe săptămână. Activitățile fizice cel mai des înregistrate au fost mersul pe jos, mersul cu bicicleta, ridicarea greutăților, aerobic, alergarea și urcatul scărilor.

Definiția termenilor

Activitatea fizică este definită ca mișcarea corporală produsă de mușchii scheletici care are ca rezultat cheltuieli de energie dincolo de cheltuielile de odihnă.52,53 Exercițiul este un subset al activității fizice care este programată, repetitivă și are scopul de a îmbunătăți sau menține starea fizică. Condiția fizică include fitness cardiorespirator, forța musculară, compoziția corporală și flexibilitatea, cuprinzând un set de atribute pe care oamenii le obțin și care se referă la capacitatea de a efectua activitate fizică.

În descrierea activității fizice sau a exercițiilor fizice, sunt evaluate trei componente:

Tip - activitate reală (de exemplu, mers pe jos, înot, antrenament cu greutăți)

Durata — durata de timp

Intensitate — rata consumului de energie

Recomandări pentru prevenirea primară

Tip și Durată

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) și Colegiul American de Medicină Sportivă (ACSM) recomandă ca indivizii să se angajeze în 30 de minute sau mai mult de activitate fizică de intensitate moderată în majoritatea (de preferință în toate) zilele

săptămânii.53 Pacienţii ar trebui încurajaţi să se angajeze într-o varietate de activităţi fizice şi să îşi intensifice activităţile aşa cum este tolerat. Tabelul 28-7 ilustrează exemple de o varietate de cantităţi moderate de activitate fizică.

Intensitate

Recomandarea pentru eficienţa maximă pentru sănătatea cardiovasculară este de a lucra la un nivel de intensitate egal cu 65% până la 85% din ritmul cardiac maxim (definit ca ritm cardiac maxim = 220 - vârsta persoanei).

Recomandări pentru prevenirea secundară

O declaraţie consensuală a Asociaţiei Americane de Inimă privind prevenirea atacului de cord şi a decesului la pacienţii cu boală coronariană a sugerat un minim de 30 până la 60 de minute de activitate de intensitate moderată de 3 până la 4 ori pe săptămână, completată de o creştere a activităţilor zilnice ale stilului de viaţă (de exemplu, folosirea scărilor, parcarea mai departe de destinaţie, luarea de pauze de mers la locul de muncă, îndeplinirea sarcinilor casnice); 5 până la 6 ore pe săptămână au fost sugerate pentru beneficii maxime.54

Activitatea fizică regulată poate îmbunătăţi funcţia inimii, reduce stresul şi creşte nivelul de energie. Obiectivul de 30 de minute de activitate de intensitate moderată în majoritatea zilelor săptămânii poate fi atins de majoritatea oamenilor printr-un program regulat de mers rapid. Provocarea sănătăţii publice constă în promovarea şi susţinerea unui stil de viaţă activ la începutul vieţii, care poate fi menţinut pe tot parcursul vârstei adulte pentru a reduce riscul de boli cardiovasculare şi alte boli cronice.

EFECTUL GLOBAL AL DIETA ŞI AL STILULUI DE VIAŢĂ

Tabelul 28-6 Un plan de alimentaţie cu conţinut scăzut de grăsimi, bazat pe dieta DASH, 2000 de calorii pe zi

„Echivalează cu 1’2-1 1’4 căni, în funcţie de tipul de cereale. Verificaţi eticheta cu informaţii nutriţionale a produsului.

^Conţinutul de grăsimi modifică numărul de porţii pentru grăsimi şi uleiuri. De exemplu: 1 lingură de dressing obişnuit pentru salată este egală cu 1 porţie; 1 lingură de sos cu conţinut scăzut de grăsimi este egală cu 1'2 porţie; 1 lingură de sos fără grăsimi este egală cu 0 porţii.

Numărul de porţii zilnice dintr-o grupă de alimente poate varia faţă de cele enumerate, în funcţie de necesarul caloric. Utilizaţi această diagramă pentru a vă ajuta să vă planificaţi meniurile sau să o luaţi cu dvs. atunci când mergeţi la magazin.

De la Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute.

*O cantitate moderată de activitate fizică este aproximativ echivalentă cu o activitate fizică care utilizează aproximativ 150 de calorii de energie pe zi sau 1000 de calorii pe săptămână.

^Unele activităţi pot fi efectuate la diferite intensităţi; duratele sugerate corespund intensităţii aşteptate a efortului. De la National Institutes of Health şi National Heart, Lung, and Blood Institute: Ghiduri clinice privind identificarea, evaluarea şi tratamentul supraponderalităţii şi obezităţii la adulţi. Raport de probă. Publicaţia NIH #4083.

Tabelul 28-8 Reducerea majoră a riscului de boli cardiovasculare prin realizarea de îmbunătăţiri modeste în stilul de viaţă: Studiul de sănătate a asistentelor

Prevenirea primară a BCV: cinci atribute pentru a defini riscul scăzut în studiul de sănătate a asistentelor

Dieta la 40% din populaţie

Grăsimi bune: conţinut scăzut de grăsimi saturate şi trans, grăsimi polinesaturate bogate, ulei de peşte bogat

Carbohidraţi buni: sarcină glicemică scăzută, fibre bogate (cereale integrale)

bogat în folaţi (legume, fructe)

Momentan nu fumeaza

Consum moderat de băuturi alcoolice (1 băutură la două zile până la zi)

Exerciţii fizice regulate (k/2 ore pe zi, de exemplu, 2 mile/h de mers pe jos)

Indicele de masă corporală < 25 kg/m2 (optim < 21 kg/m2)

Trei atribute cu risc scăzut:

Dieta bună, fumatul interzis, exerciţiile fizice regulate 51% dintre evenimentele coronariene şi accidentele vasculare cerebrale ar putea fi evitate, dar doar 13% dintre asistente au avut acest stil de viaţă

Patru atribute cu risc scăzut:

Alimentaţie bună, fumat interzis, exerciţii fizice regulate, IMC < 25 kg/m2 60% din evenimente ar putea fi evitate; doar 7% dintre asistente au avut aceste atribute

Cinci atribute cu risc scăzut:

Mai sus, plus alcool moderat

74% evenimente BCV, 82% evenimente coronariene în populaţie evitate, doar 3% dintre asistente au avut aceste atribute

Modificat din Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al: Primary prevention of coronary heart disease in women through dieting and lifestyle. N Engl J Med 2000;343:16-22.

Referinţe

Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al Grupului de experţi al Programului naţional de educaţie în domeniul colesterolului (NCEP) privind detectarea, evaluarea şi tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulţi (panoul III de tratament pentru adulţi). JAMA 2001;285:2486-97.

He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al: Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adult. JAMA 1999;282:2027-34.

Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al: Prevenirea primară a bolii coronariene la femei prin dietă şi stil de viaţă. N Engl J Med 2000;343:16-22.

Mensink RP, Katan MB: Efectul acizilor graşi dietetici asupra lipidelor şi lipoproteinelor serice: o meta-analiză a 27 de studii. Arterioscler Thromb 1992;12:911-9.

Sacks FM, Katan M: Studii clinice randomizate privind efectele grăsimilor şi carbohidraţilor din dietă asupra lipoproteinelor plasmatice şi a bolilor cardiovasculare. Am J Med 2002;113(Suppl 9B):13S-24S.

Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S şi colab.: Relaţia acizilor graşi polinesaturaţi din plasmă cu markerii inflamatori circulanţi. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:439-46.

Sacks FM, Campos H: Acizi graşi polinesaturaţi, inflamaţie şi boli cardiovasculare: este timpul să ne lărgim viziunea asupra mecanismelor. J Clin Endocrinol Metab 2006;91: 398-400.

Appel LJ, Sacks FM, Carey V şi colab.: Efectele aportului de proteine, grăsimi şi carbohidraţi asupra tensiunii arteriale şi lipidelor serice: Rezultatele studiului randomizat OmniHeart. JAMA 2005; 294:2455-64.

He J, Gu D, Wu X, et al: Efectul proteinei din soia asupra tensiunii arteriale. Ann Intern Med 2005;143:1-9.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al: Efectul tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale: Rezultatele studiului privind abordările dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială. N Engl J Med 1997; 11:1117-24.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM şi colab.: Efecte asupra tensiunii arteriale a sodiului alimentar redus şi dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). N Engl J Med 2001; 344:3-10.

Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM şi colab.: O analiză suplimentară de subgrup a efectelor dietei DASH şi a trei niveluri de sodiu din alimentaţie asupra tensiunii arteriale: Rezultatele studiului DASH-Sodium. Am J Cardiol 2004;94:222-7.

Comitetul naţional mixt pentru detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med 2003; 157:2413-46.

Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al: Efectele asupra lipidelor din sânge ale unei diete de scădere a tensiunii arteriale: Studiul DASH (Abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială). Am J Clin Nutr 2001; 74:80-9.

Ludwig DS: Indicele glicemic: mecanisme fiziologice legate de obezitate, diabet şi boli cardiovasculare. JAMA 2002;287:2414-23.

Comitetul consultativ pentru orientări dietetice: Raportul 2005 al Comitetului consultativ pentru orientări dietetice privind orientările dietetice pentru americani. Departamentul de Agricultură al SUA, Serviciul de Cercetare Agricolă; 2005.

Howard BV, Van Horn L, Judith Hsia J, şi colab.: Modelul dietetic cu conţinut scăzut de grăsimi şi riscul de boli cardiovasculare: Trial de modificare ale dietei controlat aleatoriu, iniţiativa pentru sănătatea femeilor. JAMA 2006;295:655-66.

Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW şi colab.: Pot schimba stilul de viaţă să inverseze boala coronariană? Procesul inimii stilului de viaţă. Lancet 1990;336:129-33.

Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, şi colab: Exerciţii fizice regulate şi dietă cu conţinut scăzut de grăsimi: Efecte asupra progresiei bolii coronariene. Circulation 1992;86:1-11.

Ascherio A: Studii epidemiologice privind grăsimile alimentare şi bolile coronariene. Am J Med 2002;113(Suppl 9B):9S-12S.

de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994;343:1454-9.

Baylin A, Kabagambe EK, Ascherio A şi colab.: Acid alfa-linolenic din ţesut adipos şi infarct miocardic acut nonfatal în Costa Rica. Tiraj 2003;107:1586-91.

Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, et al: Un studiu clinic controlat al unei diete bogate în grăsimi nesaturate în prevenirea complicaţiilor aterosclerozei. Tiraj 1969;40(Suppl II):II1-II63.

Leren P: Studiul Olso Diet-Heart: Raport de unsprezece ani. Circulation 1970;42:935-42.

Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M şi colab.: Prevenirea dietetică a bolii coronariene: Studiul spitalului mintal finlandez. Int J Epidemiol 1979;8:99-118.

Comitetul de cercetare: studiu controlat al uleiului de soia în infarctul miocardic. Lancet 1968;ii:693-700.

Rudel LL, Parks JS, Hedrick CC şi colab.: Lipoproteine şi metabolismul colesterolului în ateroscleroza arterei coronare induse de dietă la primate: Rolul colesterolului şi al acizilor graşi. Prog Lipid Res 1998;37:353-70.

Kang JX, Leaf A: Efectul acizilor graşi polinesaturaţi cu lanţ lung asupra contracţiei miocitelor cardiace de şobolan neonatal. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:9886-90.

Cheile A: Şapte ţări: o analiză multivariată a morţii şi a bolii coronariene. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1980.

Balk E, Chung M, Lichtenstein A şi colab.: Efectele acizilor graşi Omega-3 asupra factorilor de risc cardiovascular şi markerilor intermediari ai bolilor cardiovasculare. Raport de dovezi/Evaluare tehnologică nr. 93 (Pregătit de Centrul de practică bazat pe dovezi de la Tufts-New England Medical Center în baza unui contract

nr. 290-02-0022). Publicaţia AHRQ Nr. 04-E010-2. Rockville, Md, Agenţia pentru Cercetare şi Calitate în domeniul Sănătăţii, 2005.

Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; Comitetul de nutriţie al Asociaţiei Americane a Inimii: consumul de peşte, ulei de peşte, acizi graşi omega-3 şi boli cardiovasculare. Circulation 2002;106:2747-57. Errata în: Circulation 2003;107:512.

Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF şi colab.: Efectele modificărilor aportului de grăsimi, peşte şi fibre asupra morţii şi a reinfarctului miocardic: studiu de dietă şi reinfarct (DART). Lancet 1989;2:757-61.

Investigatorii GISSI-Prevention: Suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesaturaţi n-3 şi vitamina E după infarct miocardic: Rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Lancet 1999; 354:447-55.

Raitt MH, Connor WE, Morris C şi colab.: Suplimentarea cu ulei de peşte şi riscul de tahicardie ventriculară şi fibrilaţie ventriculară la pacienţii cu defibrilatoare implantabile: un studiu controlat randomizat. JAMA 2005;293:2884-91.

Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al, pentru Fatty Acid Antiarhythmia Trial Investigators: Prevenirea aritmiilor fatale la subiecţii cu risc ridicat prin aportul de ulei de peşte n-3 acizi graşi. Tiraj 2005;112:2762-8.

Yokoyama M: Efectele acidului eicosapentaenoic (EPA) asupra evenimentelor cardiovasculare majore la pacienţii hipercolesterolemici: Studiul de intervenţie al lipidelor EPA din Japonia (JELIS). Prezentat la sesiunile ştiinţifice ale Asociaţiei Americane de Inimă, 14 noiembrie 2005.

Anderson JW, Kantz EC, Frederich RC şi colab: Menţinerea slăbirii pe termen lung: O meta-analiză a studiilor din SUA. Am J Clin Nutr 2001;74:570-84.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al: Prevalenţa supraponderală şi a obezităţii în Statele Unite, 1999-2004. JAMA 2006;295:1549-55.

Howard BV, Manson JE, Stefanick ML şi colab.: Modelul alimentar cu conţinut scăzut de grăsimi şi modificarea greutăţii pe parcursul a 7 ani: Procesul de modificare a dietei iniţiativei pentru sănătatea femeilor. JAMA 2006; 295:39-49.

Harris JA, Benedict FG: Constante standard ale metabolismului bazal pentru fiziologi şi clinicieni. Un studiu biometric al

Metabolismul bazal la om. Philadelphia, JB Lippincott, 1919.

Astrup A, Ryan L, Grunwald GK: Rolul grăsimilor alimentare în grăsimea corporală: Dovezi dintr-o meta-analiză preliminară a studiilor de intervenţie dietetice ad libitum cu conţinut scăzut de grăsimi. Br J Nutr 83 (Suppl 1);2000:S25-S32.

Willett WC, Leibel RL: Grăsimea alimentară nu este un factor determinant major al grăsimii corporale. Am J Med 2002;113:47S-59S.

Shah M, Garg A: Diete bogate în grăsimi şi carbohidraţi şi echilibru energetic. Diabetes Care 1996;199:1142-52.

Leibel RL, Hirsch J, Appel BE, et al: Aportul de energie necesar pentru menţinerea greutăţii corporale nu este afectat de variaţiile mari în compoziţia dietei. Am J Clin Nutr 1992;55:350-5.

Yang MU, Barbosa-Saldivar JL, Pi-Sunyer FX şi colab.: Efectele metabolice ale înlocuirii proteinelor cu carbohidraţi într-o dietă cu conţinut scăzut de calorii: un studiu prelungit la pacienţii obezi. Int J Obes 1981; 5:31-236.

McManus K, Antinoro L, Sacks F: Un studiu randomizat controlat al unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi, cu conţinut scăzut de energie, în comparaţie cu o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi şi cu conţinut scăzut de energie pentru pierderea în greutate la adulţii supraponderali. Int J Obes 2001;25:1503-11.

Freedman MR, King J, Kennedy E: Diete populare: o revizuire ştiinţifică. Obes Rev 2001;9:1S-39S.

Foster GD, Wadden TA, Peterson FJ şi colab.: O comparaţie controlată a trei diete foarte scăzute în calorii: Efecte asupra greutăţii, compoziţiei corporale şi simptomelor. Am J Clin Nutr 1992; 53:811-7.

Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P şi colab.: O dietă cu conţinut scăzut de carbohidraţi în comparaţie cu o dietă cu conţinut scăzut de grăsimi în obezitatea severă. N Engl J Med 2003;348:2074-81.

Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL şi colab.: Comparaţie între dietele Atkins, Ornish, Weight Watchers şi Zone pentru pierderea în greutate şi reducerea riscului de boli de inimă: un studiu randomizat. JAMA 2005;293:43-53.

Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al: Exerciţiul şi activitatea fizică în prevenirea şi tratamentul bolii cardiovasculare aterosclerotice. Tiraj 2003;107:3109.

Wing RR, Hill J: Menţinerea cu succes a pierderii în greutate. Annu Rev Nutr 2001;21:323-41.

Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al: Activitatea fizică şi sănătatea publică: O recomandare de la Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor şi Colegiul American de Medicină Sportivă. JAMA 1995;273:402-7.

Recomandări AHA privind exerciţiile fizice. (http://www.americanheart.org/)

Sacks FM, Castelli WP, Donner A şi colab.: Lipide şi lipoproteine plasmatice la vegetarieni şi controale. N Engl J Med 1975; 292:1148-51.

Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al: Prevenirea primară a bolii coronariene la femei prin dietă şi stil de viaţă. N Engl J Med 2000;343:16-22.

Capitolul 29

Paşii dincolo de dieta şi terapia medicamentoasă pentru hipercolesterolemia severă

Bruce R. Gordon şi Lisa Cooper Hudgins

CUPRINS CAPITOLUL

Definirea populaţiei ţintă 555 Proceduri chirurgicale 560

Descrierea populaţiei de pacienţi 556 Concluzii şi recomandări pentru

Terapii extracorporale pentru tratamentul terapiei severe 564

Hipercolesterolemia 556

Un mic subgrup de pacienţi cu hipercolesterolemie au un răspuns de scădere a lipidelor inadecvat la dieta maximă şi tratamentul medicamentos şi ar trebui luate în considerare pentru ca terapia suplimentară să se apropie cât mai mult posibil de ţintele terapeutice ale Programului naţional de educaţie pentru colesterol (NCEP). obiective.

Opţiunile de tratament singure sau în combinaţie includ plasmafereza, afereza cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL), şuntul portacaval, transplantul hepatic, intervenţia chirurgicală de bypass ileal parţial (PIB) şi terapia genică. Plasmafereza este o procedură nespecifică, extracorporală, care elimină toate proteinele plasmatice, inclusiv lipoproteinele de înaltă densitate (HDL), din sânge. O metodă superioară care reduce în mod specific colesterolul LDL (LDL-C) la aceşti pacienţi este afereza LDL. Metodele pentru efectuarea aferezei LDL includ adsorbţia de celuloză cu sulfat de dextran, imunoadsorbţia, precipitarea extracorporală indusă de heparină (HELP) şi perfuzia prin coloane compatibile cu sânge integral. Scăderea medie a LDL în timp de 40% până la 50% se realizează cu terapia cu LDL afereză săptămânală sau la două săptămâni. Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a aprobat terapia cu LDL afereză pentru pacienţii care, în ciuda dietei maxime tolerate şi a terapiei medicamentoase, au o concentraţie de LDL-C peste 300 mg/dL fără boală coronariană (CAD) sau o concentraţie de LDL-C peste 200 mg/dL cu CAD. Adsorbţia de celuloză cu sulfat de dextran folosind Liposorber System (Kaneka Pharma America) şi HELP (B Braun) sunt cele două sisteme disponibile în Statele Unite.

Procedurile chirurgicale pentru scăderea LDL-C sunt mai invazive decât afereza LDL şi ar trebui luate în considerare numai dacă terapia cu LDL-afereză nu asigură o scădere adecvată a LDL-C. Şunturile portacavale au fost utilizate pentru a obţine o scădere a LDL-C cu aproximativ 40% ca terapie adjuvantă la afereza LDL la pacienţii cu FH homozigotă. Transplantul hepatic poate atinge niveluri aproape normale de LDL-C, dar este asociat cu o morbiditate considerabilă şi cu necesitatea terapiei imunosupresoare pe termen lung. Operaţia de bypass ileal parţial a încetinit progresia CAD, dar are rate de morbiditate apreciabile şi nu este adecvată pentru pacienţii cu HF homozigotă. Transferul de gene a fost utilizat la câţiva pacienţi cu FH homozigotă, cu succes limitat. Această terapie nu este pregătită pentru aplicarea pe scară largă în această populaţie de pacienţi.

Dovezile tot mai mari indică faptul că afereza LDL este benefică la pacienţii cu hipercolesterolemie refractară şi CAD şi este în mod clar terapia de elecţie pentru pacienţii care necesită tratament dincolo de dietă şi medicamente. Rapiditatea îmbunătăţirii clinice la pacienţii cărora li se administrează LDL afereză sugerează mecanisme în plus faţă de regresia plăcii. Sistemele compatibile cu sângele întreg pentru efectuarea aferezei LDL vor creşte, sperăm, acceptarea acestei terapii şi vor reduce costul. Aceste sisteme au fost utilizate pe scară largă în Europa, dar nu au fost introduse în Statele Unite.

DEFINIREA POPULAŢIEI ŢINTĂ

Deoarece terapia nedietetică, nonfarmacologică pentru hipercolesterolemie implică un angajament major din partea pacientului şi a comunităţii medicale şi, în unele cazuri, un risc substanţial, sunt necesare linii directoare clare pentru luarea în considerare a unei astfel de terapii. Toţi pacienţii trebuie să fie instituite modificări terapeutice ale stilului de viaţă (TLC) şi să fie trataţi cu o combinaţie maximă de medicamente hipolipemiante, inclusiv (după cum este tolerat) un inhibitor de reductază, ezetemib şi acid nicotinic. FDA a aprobat afereza LDL pentru pacienţii cu concentraţii de LDL-C substanţial mai mari decât nivelurile recomandate pentru iniţierea terapiei cu medicamente hipolipemiante.

Criteriile pentru terapie suplimentară ar trebui să includă gradul de creştere a LDL-C şi dacă pacientul are CAD sau factori de risc multipli pentru CAD. FDA a aprobat afereza LDL pentru gestionarea pacienţilor cu concentraţii de CAD şi LDL-C mai mari de 200 mg/dL sau a pacienţilor fără CAD, dar cu o concentraţie de LDL-C mai mare de 300 mg/dL. Tabelul 29-1 rezumă această abordare şi încorporează criteriile de selecţie cu cele din NCEP. Persoanele cu concentraţii extrem de mari de trigliceride sau cauze secundare de hipercolesterolemie nu sunt, în general, candidaţi pentru terapiile descrise în acest capitol.

DESCRIEREA POPULAŢIEI DE PACIENŢI

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Cea mai clară indicaţie pentru terapia nedietetică, nonmedicamentală este la pacienţii cu FH homozigotă. Această tulburare este cauzată de moştenirea a două gene mutante la locusul receptorului LDL. Expresia clinică apare la aproximativ 1 din 1 milion de persoane. Defectul în funcţia receptorului LDL determină o creştere marcată a concentraţiei plasmatice de LDL-C, care depăşeşte de obicei 500 mg/dL, dar poate ajunge până la 1000 mg/dL.2 Concentraţiile de HDL colesterol (HDL-C) tind să fie substanţial sub normal. Caracteristicile clinice includ prezenţa xantoamelor, boala severă a rădăcinii aortice, inclusiv stenoza aortică şi debutul prematur al CAD. Angina pectorală, infarctul miocardic sau moartea subită apar frecvent între 5 şi 20 de ani. Mabuchi şi colab.3 au urmărit 10 pacienţi cu FH homozigotă pentru o perioadă de aproximativ 14 ani. În acest timp, şase dintre pacienţi au murit din cauza morţii subite sau a insuficienţei cardiace la o vârstă medie de 26 de ani. Observaţii similare au fost raportate la pacienţii din Africa de Sud.4

Severitatea exprimării clinice depinde în mare măsură de procentul de receptori LDL funcţionali. În studiul efectuat de Goldstein şi Brown5 pe 57 de homozigoţi, mai mult de o pătrime dintre pacienţii absenţi de receptor au murit înainte de vârsta de 25 de ani, comparativ cu 1 din 26 de persoane cu activitate reziduală a receptorului LDL. Din cauza riscului foarte mare de CAD prematură şi a răspunsului slab la dietă şi terapia medicamentoasă, toţi pacienţii cu FH homozigotă necesită terapie alternativă.

Pacienţi cu concentraţii de colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută de peste 200 mg/dL şi boală coronariană

Majoritatea pacienţilor din acest grup vor avea forma heterozigotă de FH. Această tulburare are o prevalenţă de aproximativ 1 din 500 de persoane şi se manifestă de obicei prin apariţia CAD prematură în decada a cincea pentru bărbaţi şi a şasea decadă pentru femei. Sindroame similare din punct de vedere clinic sunt produse de defecte ale receptorului LDL şi structura defectuoasă a apolipoproteinei B (apoB) cu legare de receptori afectată. Prezenţa atât a CAD, cât şi a concentraţiilor crescute de LDL este un factor de risc important pentru evenimentele coronariene ulterioare şi, prin urmare, pacienţii cu CAD necesită un control intens al concentraţiei de LDL-C. Rata reinfarctului găsită în şapte studii de prevenire secundară revizuite de Pekkanen şi colab.6 a fost de aproximativ 6% anual, în contrast cu o rată de 1% până la 2% a primului infarct în patru studii de prevenire primară.

Studiile efectuate la pacienţi cu hipercolesterolemie marcată7,8 au raportat o regresie sau o rată mai mică de progresie a leziunilor coronariene atunci când concentraţia crescută de LDL-C este scăzută cu dietă şi medicamente. Împreună cu rezultatele impresionante din studiile care au folosit statine, se poate face un caz foarte convingător pentru tratamentul agresiv al subiecţilor cu hipercolesterolemie familială pentru a atinge obiectivele NCEP LDL-C.

Pacienţi cu concentraţii de colesterol cu lipoproteine cu densitate scăzută de peste 300 mg/dL fără boală coronariană

Decizia de a utiliza terapia nedietetică, nonmedicamentală pentru prevenirea primară la adulţii asimptomatici nu este niciodată la fel de uşoară ca la homozigoţi. Riscul de CAD prematur este cel mai evident la pacienţii cu HF datorită prezenţei concentraţiilor crescute de LDL-C pe tot parcursul vieţii. În plus, prezenţa altor factori de risc decât LDL-C ajută la determinarea pacienţilor care sunt cel mai probabil să dezvolte CAD. De exemplu, o concentraţie de lipoproteină(a) [Lp(a)] mai mare de 20 mg/dL a fost recunoscută ca un factor de risc independent la pacienţii cu FH.9,10 Utilizarea procedurilor de screening neinvazive pentru CAD, cum ar fi cuantificarea calciului în arterele coronare, oferă îndrumări suplimentare pentru a determina dacă pacienţii cu LDL-C crescut vor dezvolta boală semnificativă clinic11.

Pe baza ghidurilor actuale ale FDA, este rezonabil să se ia în considerare terapia nedietetică, nonmedicamentală pentru prevenirea primară la pacienţii cu o concentraţie de LDL-C mai mare de 300 mg/dL, în ciuda dietei şi a terapiei medicamentoase pentru scăderea lipidelor maxim tolerate.

TERAPII EXTRACORPOREALE PENTRU TRATAMENTUL HIPERCHOLESTEROLEMIEI SEVERE

Fundal

Plasmafereza şi procedurile mai specifice de afereză LDL au furnizat metode sigure şi eficiente pentru scăderea LDL la pacienţii cu hipercolesterolemie severă. Aceste tehnici sunt disponibile în întreaga lume şi au devenit cel mai comun mod de terapie pentru pacienţii cu hipercolesterolemie refractară. Primul raport de schimb de plasmă pentru FH a fost publicat de de Gennes et al.12 în 1967. Procedura a fost efectuată manual şi a fost prea greoaie pentru utilizare prelungită. În 1975 Thompson şi colab.13 au descris utilizarea plasmaferezei cu un separator de celule automat pentru a trata pacienţii cu FH homozigotă. S-a demonstrat că terapia cu plasmafereză îmbunătăţeşte supravieţuirea homozigoţilor trataţi în comparaţie cu fraţii lor de control netrataţi.14

Neselectivitatea plasmaferezei a condus la dezvoltarea aferezei LDL pentru îndepărtarea specifică a lipoproteinelor care conţin apoB din sânge. Este cel mai util la pacienţii care răspund incomplet la dietă şi la terapia cu medicamente hipolipemiante din cauza intoleranţei la medicamente sau a concentraţiilor iniţiale de LDL-C extrem de ridicate. Îndepărtarea specifică a lipoproteinelor care conţin apoB a fost descrisă pentru prima dată

în 1976 de Lupien şi colegii15 folosind bile de heparină agaroză. Afereza LDL a crescut de la o procedură greoaie de laborator la o terapie de rutină cu echipamente automate. Metodele de realizare a aferezei LDL includ precipitarea extracorporeală a LDL indusă de heparină (HELP),16 coloane care conţin anticorpi imobilizaţi la LDL17 şi coloane care conţin sulfat de dextran celuloză.18,19 Sisteme compatibile cu sânge integral care utilizează coloane care conţin fie un gel de poliacrilat modificat (DALI, System St. de Wesenius, Germany)2; sulfatul (Liposorber-D; Kaneka Pharma, Osaka, Japonia)21 au fost dezvoltate şi s-au arătat promiţătoare în investigaţiile iniţiale.

Studiile până în prezent s-au concentrat pe utilizarea aferezei LDL la pacienţii cu hipercolesterolemie severă şi CAD. Utilizarea şi acceptarea clinică a procedurii au crescut la nivel mondial, inclusiv aprobarea în 1996 de către FDA.

Acces vascular

Considerentul principal este realizarea unui flux sanguin suficient pentru pacient. Din fericire, accesul venos dintr-o venă a fosei antecubitale este cel mai adesea suficient pentru plasmafereză şi afereza LDL din cauza debitului sanguin mai scăzut necesar (50 până la 100 ml/min) în comparaţie cu hemodializa (400 ml/min). În cazul în care accesul din venele fosei antecubitale asigură un flux sanguin insuficient, poate fi necesară plasarea unei fistule sau a unei grefe.

Anticoagulare

O anumită formă de anticoagulare este necesară pentru toate procedurile extracorporale. Heparina şi acid citrat dextroza (ACD) sunt anticoagulantele cel mai frecvent utilizate în terapiile extracorporale. Heparina este utilizată în mod obişnuit pentru proceduri extracorporale care implică o membrană pentru a separa sângele întreg în plasmă şi celule sau în întregul sistem compatibil cu sângele. De obicei, se administrează un bolus de heparină de aproximativ 20 până la 50 U/kg, urmat de o perfuzie continuă de aproximativ 1000 U/h. Heparina este un anticoagulant foarte eficient. Cu toate acestea, efectele sale sunt încă evidente la câteva ore după finalizarea procedurii. ACD, care este, de asemenea, un anticoagulant eficient, are avantajul unui metabolism rapid şi un efect rezidual redus după procedură. Efectele secundare datorate administrării ACD includ simptome de hipocalcemie, care pot include furnicături periorale; hipotensiune; sau, foarte rar, tetanie.

Separarea de sânge

Majoritatea formelor de afereză LDL necesită separarea sângelui în celule şi plasmă înainte ca plasma să fie procesată pentru a elimina în mod specific lipoproteinele care conţin apoB. Sistemele compatibile cu sânge integral utilizează adsorbţia directă a lipoproteinelor pe coloane şi, prin urmare, elimină cerinţa de separare a celulelor. Pentru sistemele care necesită separarea celulelor, se utilizează fie o membrană, fie o centrifugă pentru a separa sângele în plasmă şi elemente celulare. Separarea sângelui prin membrană este mai simplă şi necesită mai puţin volum extracorporeal, dar este mai puţin eficientă decât tehnicile centrifugale.

Frecvenţa terapiei, scăderea lipidelor şi volumul sângelui procesat

Majoritatea pacienţilor sunt trataţi cu LDL afereză la o frecvenţă de tratament de aproximativ la fiecare 2 săptămâni. Aceasta se bazează pe revenirea LDL-C, precum şi pe observaţia că majoritatea pacienţilor preferă să fie trataţi nu mai des decât o dată la două săptămâni. La o frecvenţă de tratament de la fiecare 2 săptămâni există de obicei o reducere treptată a nivelului de LDL-C pretratament până la atingerea unui nou platou.

Reducerea colesterolului poate fi cuantificată prin măsurarea realizării fie în scăderea acută, fie în medie în timp (Fig. 29-1). Scăderea acută este diferenţa dintre valorile lipidelor pre-procedură şi post-procedură ca procent din valoarea iniţială şi este o funcţie a cantităţii de plasmă sau sânge procesat în timpul unui singur tratament. Majoritatea tratamentelor cu plasmafereză procesează aproximativ un singur volum de plasmă şi realizează o scădere a lipidelor cu aproximativ 50%. Deoarece epuizarea nespecifică a proteinelor plasmatice nu este o problemă, procedurile de afereză LDL pot procesa 1,5 până la 2,0 volume de plasmă sau sânge şi pot reduce concentraţiile de LDL-C în mod acut cu 70% până la 80%. Pentru un flux sanguin de 50 până la 80 ml/min, este nevoie de aproximativ 3 ore pentru a procesa 1,5 până la 2,0 volume de plasmă sau sânge.

Deşi scăderea acută este utilă în determinarea eficienţei tratamentului, valoarea medie a lipidelor în timp este un indicator mai bun al concentraţiei de lipide la care sunt expuse arterele pacientului pe o perioadă îndelungată. Scăderea medie în timp este legată de frecvenţa tratamentului şi rata de revenire. Valoarea medie a lipidelor în timp este estimată prin formula 0,73 (pre LDL-C - post LDL-C) + post LDL-C sau poate

Figura 29-1 Scăderea acută şi medie în timp a LDL-C pentru tratamentele cu LDL afereză. Scăderea acută este diferenţa dintre nivelurile de pretratare şi posttratare ca procent din nivelul de pretratare. Nivelul mediu de timp este determinat prin măsurarea unui „rebound” în urma unui tratament.

fie determinat direct prin măsurarea LDL-C zilnic după un tratament. Scăderea medie a LDL-C este de obicei între 40% şi 50%.

S-a raportat că afereza LDL menţine sau creşte concentraţiile de HDL-C în timp.22 Mecanismul acestui efect este necunoscut. Creşterea HDL-C este observată cel mai frecvent la subiecţii cu FH homozigotă. În schimb, plasmafereza scade HDL-C prin epuizare nespecifică.

Plasmafereza

Plasmafereza a fost metoda extracorporală originală pentru scăderea concentraţiilor de LDL-C la persoanele cu FH. Are avantajele de a fi simplu şi sigur. Din păcate, HDL şi alte proteine plasmatice benefice sunt, de asemenea, eliminate. Această limitare face plasmafereza utilă numai în situaţiile în care afereza LDL nu este disponibilă. Datorită

avantajelor clare ale aferezei LDL în comparaţie cu plasmafereza, restul acestei secţiuni este dedicată aferezei LDL.

Afereză de lipoproteine cu densitate joasă folosind coloane de celuloză cu sulfat de dextran

Celuloza sulfat de dextran leagă selectiv lipoproteinele care conţin apoB pe baza unei atracţie a sarcinii. Coloanele de celuloză cu sulfat de dextran au fost furnizate iniţial de producător ca coloane unice, de volum mare, neregenerabile, care puteau fi ataşate la orice separator de celule. Capacitatea limitată de legare a LDL a dus la dezvoltarea coloanelor regenerabile duble într-un sistem care includea un separator de celule primare cu fibre goale (Fig. 29-2). Plasma este perfuzată alternativ prin fiecare coloană de 150 ml, permiţând regenerarea coloanei offline cu soluţie hipertonică de clorură de sodiu. O unitate computerizată controlează procesul. Plasma, după ce trece prin coloana de adsorbant, este recombinată cu celulele şi returnată pacientului. Avantajul acestui sistem este capacitatea aproape nelimitată de legare a LDL datorită regenerării on-line a coloanelor. Coloanele sunt aruncate după fiecare tratament.

Afereza lipoproteinelor cu densitate joasă folosind coloane de imunoadsorbţie

Imunoadsorbţia pentru efectuarea aferezei LDL a fost utilizată pentru tratarea pacienţilor de aproximativ 25 de ani. Anticorpii policlonali monospecifici sau monoclonali la apoB sunt imobilizaţi pe un suport, de obicei granule de sepharoză, şi împachetaţi în coloane de sticlă. Fiecare pacient are două coloane, care sunt reutilizate în timpul fiecărei proceduri şi reutilizate de la o procedură la alta din cauza cheltuielilor de realizare a acestor coloane. Regenerarea on-line a coloanelor este controlată de o unitate de control a coloanei (vezi Fig. 29-2). De obicei, coloanele sunt eluate cu o soluţie acidă, neutralizate cu o soluţie tampon şi apoi clătite cu soluţie salină. Procedura necesită depozitarea coloanelor între tratamente. Toate lipoproteinele care conţin apoB sunt îndepărtate [LDL, VLDL şi Lp(a)]. Deoarece coloanele sunt reutilizate de mai multe ori, acestea trebuie monitorizate pentru pierderea activităţii care poate apărea după câteva luni. În plus, a fost demonstrată sensibilizarea pacientului la cantităţi mici de anticorpi de excreţie.23 Datorită necesităţii greoaie de depozitare a coloanelor între utilizări, afereza LDL de imunoadsorbţie este utilizată mai rar decât celelalte metode descrise în acest capitol.

Afereza lipoproteinelor cu densitate joasă utilizând precipitarea extracorporeală a lipoproteinelor cu densitate scăzută indusă de heparină

Afereza HELP-LDL elimină în mod specific LDL, VLDL şi Lp(a), în timp ce afectează minim HDL. HELP diferă de alte proceduri prin faptul că elimină o cantitate substanţială de fibrinogen. Tehnica se bazează pe precipitarea LDL încărcate pozitiv şi a altor beta lipoproteine atunci când heparina este adăugată la un pH chiar peste 5,0 (Fig. 29-3). Câteva

Celuloză cu sulfat de dextran şi
sisteme de imunoadsorbţie

Sistemul AJUTOR

alte proteine plasmatice precipită într-o oarecare măsură cu heparină, în special fibrinogenul. O coloană de schimb anionic elimină excesul de heparină. Plasma este tratată cu dializă cu bicarbonat şi ultrafiltrare pentru a readuce pH-ul la normal şi pentru a elimina excesul de lichid. Întregul proces este controlat de un microprocesor.

Afereza lipoproteinelor de joasă densitate utilizând sisteme compatibile cu sânge integral

Un progres important în tehnologia efectuării aferezei LDL a fost dezvoltarea sistemelor compatibile cu sângele integral. Economiile potenţiale ale costurilor şi simplitatea utilizării fac ca un sistem compatibil cu sânge integral să fie foarte atractiv pentru performanţa aferezei LDL. În prezent sunt disponibile două sisteme - Sistemul DALI şi Liposorber-D (Fig. 29-4). O comparaţie între sistemele compatibile cu sângele integral şi tehnicile clasice pentru efectuarea aferezei LDL este prezentată în Tabelul 29-2. Sistemul DALI foloseste un gel de poliacrilat modificat imobilizat pe un suport solid. Mecanismul legării apoB este o interacţiune electrostatică între sarcinile pozitive ale apoB şi porţiunile de carbohidraţi încărcate negativ de pe gelul polianionic.

Studiul pilot iniţial în două centre20 a raportat pe 12 pacienţi hipercolesterolemici trataţi o dată fiecare cu coloane care conţineau 400 ml de gel de poliacrilat. Nu au fost observate efecte secundare. Un studiu de urmărire a raportat utilizarea acestei tehnologii în terapia a trei subiecţi hipercolesterolemici cu ateroscleroză.24 Reducerea acută a lipidelor a fost de 66% pentru LDL-C, 63% pentru Lp(a) şi 29% pentru trigliceride. HDL şi fibrinogenul au fost reduse minim. Nu au avut loc evenimente adverse semnificative clinic, iar modificările parametrilor biochimici şi hematologici au fost minore. Autorii au remarcat că timpul de configurare pentru procedură a fost de numai 30 de minute, spre deosebire de 1 oră sau mai mult pentru alte forme de afereză LDL. Sistemul Liposorber-D se bazează pe legarea lipoproteinelor care conţin apo-B la sulfatul de dextran. Matricea a fost modificată pentru a permite interacţiunea sigură între sângele integral şi coloană. Experienţa clinică la 10 subiecţi trataţi cu acest sistem a fost raportată recent.21 Reducerea colesterolului LDL a fost de 62%. Nu au fost observate efecte secundare semnificative. Sistemele compatibile cu sângele întreg sunt extrem de promiţătoare, în ciuda efectelor necunoscute pe termen lung ale interacţiunilor sângelui integral cu coloana. Această formă de afereză LDL va fi, sperăm, mai puţin costisitoare decât metodele consacrate.

Afereza LDL folosind sistemele DALI
sau Liposorber-D

Figura 29-4 Reprezentare schematică a sistemelor de afereză LDL compatibile cu sângele integral DALI şi Liposorber-D.

Riscurile aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă

Reacţiile adverse datorate aferezei LDL au fost puţine. Volumul extracorporeal este bine tolerat chiar şi la pacienţii cu BC severă. Hipotensiunea arterială care necesită perfuzie cu soluţie salină apare în mai puţin de 5% din tratamente. Efectele secundare neobişnuite includ angina pectorală, hemoliză şi reacţii alergice sau anafilactice. În tratamentele de imunoadsorbţie, posibilele cauze ale reacţiilor adverse includ activarea complementului şi sensibilizarea pacientului la constituenţii coloanei. O reacţie anafilactoidă în timpul aferezei LDL cu sulfat de dextran a fost descrisă la pacienţii care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA). Sistemul DALI activează şi sistemul kalikreină-kinină. Pacienţii care iau un inhibitor ECA cu acţiune scurtă nu ar trebui să-şi ia inhibitorul ECA cu cel puţin 24 de ore înainte de terapia cu afereză LDL, în timp ce pacienţii care iau un inhibitor ECA cu acţiune prelungită nu trebuie să-şi ia medicamentele cu cel puţin 48 de ore înainte de terapie. Am descoperit că o abordare mai bună este trecerea pacienţilor de la inhibitorii ACE la medicamentele de blocare a receptorilor de angiotensină II înainte de iniţierea aferezei LDL. Tratamentul cu imunoadsorbţie LDL afereză sau sistemul HELP nu sunt asociate cu această problemă clinică.

Beneficiile aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă

Regresarea xantomului de tendon şi îmbunătăţirea CAD au fost demonstrate la pacienţii cu hipercolesterolemie severă atunci când concentraţia de LDL-C este scăzută prin protocoale de afereză LDL. În Studiul de regresie a aferezei LDL (LARS), 26 dovezi angiografice pentru regresia CAD au fost observate la 10 din 30 de pacienţi trataţi cu LDL afereză şi medicamente hipolipemiante, în ciuda unei concentraţii iniţiale de LDL de 311 mg/dL. Studiul HELP-LDL Apheresis Multicentre27 a fost o investigaţie de 2 ani pe 51 de pacienţi trataţi cu LDL afereză săptămânală şi medicamente hipolipemiante. Analiza asistată de computer a angiogramelor pereche de la 33 de pacienţi evaluabili a arătat că 23 de pacienţi au avut regresie, 1 a avut puţine modificări şi 9 pacienţi au avut progresie. Studiul german Multicentric LDL Apheresis28 a fost un studiu prospectiv pe patru centre, pe 3 ani, pe 32 de pacienţi cu FH. Toţi pacienţii care aveau CAD simptomatic au prezentat îmbunătăţiri ale simptomelor până la sfârşitul studiului. Îmbunătăţirea testelor de stres electrocardiografice a fost demonstrată la 17 pacienţi. Analiza angiogramelor pereche nu a evidenţiat regresia bolii, deşi progresia clară a bolii a fost observată la numai cinci pacienţi pe parcursul a 3 ani.

Un studiu important a fost LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS), un studiu prospectiv de 2 ani randomizat într-un singur centru la bărbaţi cu hipercolesterolemie şi CAD.29 Acest studiu a demonstrat că adăugarea LDL-aferezei

bisăptămânale la tratamentul cu simvastatină a îmbunătăţit perfuzia miocardică regională şi scade miochemia. De interes, au existat puţine modificări în angiografiile coronariene. S-a constatat, de asemenea, că boala vasculară periferică se îmbunătăţeşte în LAARS, aşa cum arată tehnicile standardizate, inclusiv ultrasunetele în modul B.

Studiile care utilizează ultrasunete intravasculare demonstrează că angiografia poate pierde modificările care apar în peretele vasului de sânge, mai degrabă decât în lumenul vasului de sânge. Studiul de Low- Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART) a folosit ultrasunetele intravasculare pentru a compara modificarea bolii coronariene la 18 pacienţi cu hipercolesterolemie familială randomizaţi la 1 an fie de terapie medicamentoasă, fie de afereză LDL combinată cu terapie medicamentoasă. afereza plus medicament în comparaţie cu subiecţii cărora li se administrează singur medicament.

Afereza LDL cu sistemul HELP a fost, de asemenea, utilizată pentru a trata un pacient cu hipercolesterolemie şi progresia bolii coronariene după transplant de inimă.31 Pacientul a avut o îmbunătăţire clinică documentată prin angiografie coronariană. Afereza LDL cu sistemul Liposorber a scăzut rata restenozei la pacienţii cu concentraţii crescute de Lp(a) care au suferit angioplastie coronariană.32

Un studiu multicentric din Statele Unite a demonstrat capacitatea aferezei LDL de a scădea numărul de evenimente clinice la pacienţii cu CAD.33 Rata evenimentelor clinice la 1000 pacient-luni a scăzut de la 9,14 pentru perioada de 5 ani înainte de iniţierea aferezei LDL la 4,72 în timpul perioadei LDL = 700. O analiză a datelor din Registrul de afereză LDL din SUA stabilit la momentul aprobării FDA a aferezei LDL a confirmat scăderea evenimentelor clinice la un număr mai mare de pacienţi. În 1998, Mabuchi şi colab.34 au raportat date privind rezultatele pe termen lung într-un studiu pe 130 de pacienţi heterozigoţi cu FH cu CAD. Afereza LDL combinată cu terapia medicamentoasă a produs o reducere a evenimentelor coronariene pe o perioadă de 6 ani. Rata evenimentelor coronariene în grupul cu afereză LDL plus medicament (n = 87) a fost de 10%, comparativ cu 36% în grupul cu medicament singur (n = 43).

Beneficiile aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă dincolo de reducerea concentraţiilor de lipoproteine cu densitate scăzută

Rapiditatea răspunsurilor clinice la unii pacienţi care primesc LDL afereză a sugerat efecte în plus faţă de scăderea LDL şi regresia plăcii. Un număr de mecanisme sunt probabil pentru această observaţie, inclusiv (1) scăderea vâscozităţii sângelui cu reologie îmbunătăţită a sângelui35; (2) microcirculaţia coronariană îmbunătăţită; (3) scăderea concentraţiilor de LDL oxidate36; (4) îndepărtarea particulelor mici, dense de LDL; şi (5) reglarea în jos a moleculelor de aderenţă a leucocitelor şi endoteliului.37 Tamai şi colab.36 au măsurat fluxul de sânge la antebraţ în timp ce perfuzau acetilcolină înainte şi după un singur tratament de afereză cu LDL şi au descoperit că răspunsurile vasodilataţiei au fost semnificativ crescute. Reducerile LDL şi LDL oxidate s-au corelat cu creşterea vasodilataţiei induse de acetilcolină.

PROCEDURI CHIRURGICALE

Shunt Portacaval

Fundal

În 1963 a fost utilizată o diversiune portacavală pentru a trata un copil cu o boală de stocare a glicogenului.38 Observaţia lui Starzl şi colab.39 că hiperlipidemia observată la aceşti pacienţi a fost îmbunătăţită prin şuntarea portacavală a oferit baza utilizării procedurii, începând din 1973, pentru tratarea formelor severe de hipercolesterolemie. au fost raportate şi câteva cazuri de HF heterozigotă severă.

Tehnică

Cu excepţia celor mai timpurii proceduri, toţi pacienţii au primit anastomoze portacavale end-to-side. Vena portă este tăiată şi conectată cu suturi la vena cavă inferioară suprarenală, determinând sângele portal să ocolească complet ficatul (Fig. 29-5). Ficatul reţine fluxul arterial prin artera hepatică.

Scăderea colesterolului

Tabelul 29-3 arată scăderea constantă şi substanţială a colesterolului total şi a LDL-C la 17 pacienţi cu receptori LDL negativi. Nouă au fost din seria Starzl42 şi opt pacienţi suplimentari au fost trataţi la centrul nostru, dintre care patru au fost operaţi de şunt la Universitatea din Pittsburgh şi studii metabolice la Universitatea Rockefeller. Reducerile medii ale colesterolului pentru cele două grupuri au fost foarte similare, 37% şi, respectiv, 42%, toţi, cu excepţia unui singur subiect, prezentând o reducere mai bună de 25%. Scăderea colesterolului a început în săptămâna după intervenţie chirurgicală, cu un platou atins la aproximativ 6 luni şi a fost susţinută la toţi pacienţii pe perioada de urmărire (4 luni până la 21 de ani), fără dovezi de închidere a şuntului. Concentraţiile HDL au crescut la fiecare subiect din seria noastră (media de 36%), dar au avut un răspuns mai variabil în seria Starzl. Concentraţiile de trigliceride, de obicei normale în această boală, au scăzut la toţi subiecţii, cu excepţia unuia. Doi pacienţi cu FH heterozigotă raportaţi de Starzl şi colab.42 au avut un răspuns lipidic similar la şuntarea portacavală. O coborâre mai puţin reuşită a fost raportată atunci când şuntul nu a fost complet patentat sau când vasele colaterale nu au fost complet legate în momentul intervenţiei chirurgicale.43

Efectul hipocolesterolemic este coincident cu o scădere marcată a colesterolului, acizilor biliari şi LDL apoB sin-

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică.
Vă rugăm să consultaţi publicaţia tipărită.

Figura 29-5 Şunt portacava de la capăt la lat. (Din Zuidema GD, Cameron JL, Zeppa R: Portal hypertension. În Nora PF (ed): Operative Surgery: Principles and Techniques. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980, p 694. teza şi o scădere a mărimii pool-ului de colesterol. Pacient homozigot, o biopsie hepatică la 3 luni după şuntul portacaval a evidenţiat o scădere

marcată a dimensiunii hepatocitelor, a conţinutului de lipide şi glicogen şi a reticulei endoplasmatice aspre şi netede.46 Activitatea HMG-CoA reductazei a fost scăzută cu 56%, iar legarea independentă de receptor a LDL a crescut semnificativ atribuită pierderii primei treceri a sângelui portal care conţine concentraţii mari de substanţe hepatotrope, cea mai importantă fiind insulina.40 Cu toate acestea, multe alte funcţii sintetice ale ficatului, inclusiv producţia de albumină, nu sunt afectate.

Riscuri şi beneficii

Chirurgia de şunt portacava este în general bine tolerată chiar şi la pacienţii cu boală cardiacă simptomatică. Pacientul este externat în mod obişnuit la 3 până la 4 zile după operaţie, cu o singură vizită chirurgicală de urmărire 2 săptămâni mai târziu. În două dintre seriile mai mari combinate, 1 deces perioperator a avut loc la 25 de pacienţi, dintre care cei mai mulţi aveau boală valvulară sau coronariană în momentul intervenţiei chirurgicale.42,43 Un registru sponsorizat de NIH de 45 de pacienţi hipercolesterolemici derivaţi a raportat trei decese în decurs de 30 de zile de la operaţie.41

Cel mai de temut efect advers al şuntului este encefalopatia şi deteriorarea intelectuală. Cu toate acestea, cu excepţia unui singur caz raportat de o perioadă scurtă de comă la 9 luni după operaţie, la un copil de 2 ani, nu au existat raportări de encefalopatie.41,42,43 La centrul nostru, un heterozigot adult şi patru homozigoţi prepubertali au fost testaţi înainte şi la 1,5 până la 2,5 ani după intervenţie chirurgicală, nu au prezentat modificări electroencefalografice, psiho-coeficiente şi alte modificări ale inteligenţei psihologice. parametrii. Unul dintre aceşti pacienţi, în vârstă de 25 de ani, care a suferit o intervenţie chirurgicală de şunt portacav la vârsta de 4 ani, este un absolvent de facultate sănătos şi angajat pe deplin. Un alt pacient cu stenoză aortică severă a dezvoltat un tremur uşor la 4,5 ani după operaţia de şunt şi apoi a murit brusc din cauza unui infarct miocardic. La autopsie, el avea o dilatare cerebroventriculară uşoară şi leptomeninge uşor îngroşate, dar fără proliferare astrocitelor sau alte modificări tipice encefalopatiei hepatice.

Pentru perioadele de urmărire raportate (în general <5 ani), nu au existat dovezi de disfuncţie hepatică progresivă. Cu toate acestea, apar uşoare anomalii ale enzimelor hepatice şi concentraţii crescute de amoniac.39,42 De asemenea, am observat în mod constant o uşoară prelungire a timpului de protrombină şi a timpului parţial de tromboplastină şi o reducere a mai multor factori de coagulare după intervenţie chirurgicală, care până acum nu au dus la nicio sângerare semnificativă clinic. Accelerarea creşterii la copii după şuntare a fost atribuită îmbunătăţirii sănătăţii.42 Cu toate acestea, intervenţia chirurgicală de şunt portacaval poate modifica creşterea prin creşterea nivelului sanguin de androgeni suprarenali. La doi dintre pacienţii noştri de sex masculin prepubertali, creşterea rapidă a fost asociată cu vârsta osoasă accelerată; creşterea testosteronului seric; şi, într-un caz, adrenarha precoce care a fost tratată cu succes cu hidrocortizon. Una dintre pacientele noastre a devenit, de asemenea, amenoreică, cu un nivel ridicat de testosteron, chisturi ovariene şi alte caracteristici ale sindromului ovarului polichistic după operaţia de şunt şi a fost hiperinsulinemic după o provocare orală, dar nu intravenoasă. Rapoarte de cazuri de creştere a testosteronului seric au apărut, de asemenea,

după şuntare la femelele post-menarhale, deşi un studiu al funcţiei hipofizare şi tiroidiene, inclusiv testosteronul înainte şi la 4 până la 6 luni după operaţie, nu a evidenţiat modificări la şase homozigoţi.47 În mod clar, efectele pe termen lung ale şuntului portacaval trebuie să definească o intervenţie chirurgicală, creşterea şi maturizarea sexuală mult mai bună.

Urmărirea pacienţilor supuşi şuntului portacaval a demonstrat că xantoamele regresează şi stabilizarea şi îmbunătăţirea bolii sunt posibile. Starzl et al.42 au raportat două cazuri de stenoză aortică îmbunătăţită, evidenţiată de scăderea gradienţilor aortici la 13 şi 16 luni după operaţie. Angiografia coronariană la cinci pacienţi de la 7 luni la 7 ani după procedură a sugerat îmbunătăţirea la un pacient şi stabilizarea bolii la doi. De asemenea, a fost raportată stabilizarea bolii într-o perioadă similară pentru doi pacienţi care au suferit şi o intervenţie chirurgicală de bypass coronarian.48 Cu toate acestea, boala coronariană va progresa adesea dacă această intervenţie chirurgicală nu este combinată cu afereza LDL pentru a scădea suficient LDL-C. Am tratat un pacient cu receptor LDL negativ, fără boală cardiovasculară, cu şunt portacaval la vârsta de 4 ani şi afereză LDL de la vârsta de 6 ani. A continuat tratamentul bisăptămânal cu LDL afereză timp de 19 ani şi are o concentraţie medie de LDL-C de 180 mg/dL, fără semne de boală coronariană sau valvulară semnificativă.

Ghid de tratament

Din cauza efectelor hepatice şi endocrine incerte, pe termen lung, intervenţia chirurgicală de şunt portacaval ar trebui rezervată ca terapie adjuvantă la afereza LDL la pacientul cu LDL crescut şi boală cardiovasculară semnificativă. Chirurgia de şunt portacava este, de asemenea, o opţiune pentru copiii mici cu boală valvulară sau coronariană semnificativă, sau ambele, care nu sunt suficient de mari pentru tratamentul cu afereză LDL. Intervenţia chirurgicală trebuie efectuată înainte de deteriorarea clinică majoră, într-un moment în care beneficiile intervenţiei chirurgicale depăşesc riscurile procedurii chirurgicale.

Transplant hepatic

Fundal

Primul transplant de ficat pentru FH homozigotă a fost efectuat la un pacient de 6 ani de către Starzl în 19 84.49,50-52 Din cauza aterosclerozei coronariene difuze, transplantul de inimă a fost efectuat în acelaşi timp. Tabelul 29-4 ilustrează creşterea dramatică a clearance-ului LDL hepatic, scăderea producţiei de LDL şi a nivelurilor plasmatice de LDL-colesterol la acest pacient. Scăderea suplimentară a colesterolului LDL în intervalul normal a fost obţinută prin adăugarea unei statine. Rezultate similare rezumate în Tabelul 29-5 au fost raportate pentru alţi cinci pacienţi homozigoţi cu FH trataţi cu transplanturi combinate inimă-ficat (cu vârste cuprinse între 6 şi 46 de ani) şi pentru 13 pacienţi cu transplant numai hepatic (cu vârsta cuprinsă între 2,5 şi 21 de ani). Cea mai lungă urmărire a fost de 9 ani după transplantul combinat inimă-ficat53,54,55 şi 13 ani după transplantul numai de ficat56 (comunicare personală); nouă pacienţi au fost urmăriţi cel puţin 4 ani. Trei pacienţi au suferit anterior o intervenţie chirurgicală de bypass ileal sau şunturi portacavale, sau

ambele, care au făcut operaţia de transplant hepatic mai dificilă din punct de vedere tehnic.57,58 Patru pacienţi, cu vârste cuprinse între 21/2 şi 6 ani, aveau coronare şi valve aortice normale la momentul transplantului hepatic şi erau bine 0,5 până la 4 ani mai târziu.59-62. terapie pentru a scădea în continuare colesterolul LDL.60,62

Scăderea colesterolului

După transplant, majoritatea pacienţilor homozigoţi cu FH au îndeplinit sau au depăşit recomandările NCEP (TC <225 mg/dL) în câteva săptămâni de la transplant. Aceste rezultate excelente au fost susţinute în timp şi au apărut în ciuda tratamentului cu steroizi, ciclosporină şi alţi agenţi imunosupresori care pot creşte concentraţiile lipidelor. Doar patru au primit terapie suplimentară cu statine. S-a raportat, de asemenea, că Lp(a) scade63, iar HDL-C poate creşte.

Riscuri şi beneficii

Din cei nouă pacienţi homozigoţi cu FH trataţi cu transplant inimă-ficat, unul a decedat în decurs de o lună de la intervenţia chirurgicală după transplantul repetat de inimă-ficat57, altul a murit 4 ani mai târziu din cauza nerespectării imunoterapiei59 (comunicare personală), iar o treime a murit 7 ani mai târziu, probabil din cauza respingerii cronice a inimii. La 2 ani după operaţie.65 Patru pacienţi au necesitat retransplant hepatic din cauza hepatitei infecţioase, trombozei arterei hepatice, rejetului hepatic cronic sau infarctului miocardic. Un pacient de 13 ani a suferit un infarct miocardic imediat după operaţia de transplant hepatic şi a necesitat bypass coronarian.66 Patru rapoarte au documentat prin angiografie absenţa progresiei59,63,66,67 şi a regresiei68 în boala coronariană. Creşterea şi dezvoltarea au avut loc în mod normal.

Ghid de tratament

Pentru tratamentul unor pacienţi homozigoţi cu FH, beneficiile reducerii considerabile şi susţinute a nivelului de colesterol LDL pot depăşi riscurile operaţiei de transplant, respingerii cronice şi terapiei imunosupresoare. În termeni practici, transplantul de ficat nu este adesea o opţiune de tratament, deoarece listele de aşteptare sunt lungi pentru ficatul de cadavre şi mulţi membri ai familiei, inclusiv ambii părinţi, au parţial

defecte ale receptorului LDL şi, prin urmare, nu sunt donatori optimi de ficat. Până când există mai multe informaţii despre starea de sănătate pe termen lung a pacienţilor cu transplant hepatic, transplantul de ficat ar trebui rezervat pacientului homozigot cu FH cu boală cardiovasculară stabilită sau cu dovezi de progresie, în ciuda tratamentului maxim cu LDL-afereză şi medicamente.

Operaţia de transplant hepatic trebuie efectuată înainte ca boala vasculară sau valvulară, sau ambele, să progreseze într-o stare instabilă. În cazul insuficienţei cardiace care pune viaţa în pericol, transplantul de ficat şi de inimă pot fi combinate, dar cu complicaţii chirurgicale şi mortalitate crescute.

Bypass ileal parţial

Fundal

Procedura chirurgicală PIB a fost introdusă pentru managementul hipercolesterolemiei în 1963.69 În acest scop au fost efectuate peste 600 de proceduri PIB.70,71 Procedura scade colesterolul seric prin creşterea pierderii fecale de colesterol şi acizi biliari. O reducere a absorbţiei colesterolului şi a acizilor biliari stimulează o creştere a sintezei hepatice a colesterolului dar şi a expresiei receptorului LDL şi conversia hepatică a colesterolului pentru a umple rezervorul de acizi biliari epuizat.72 Utilizarea sa a fost cel mai bine evaluată la pacienţii cu FH heterozigotă. Lipsa receptorilor LDL în FH homozigotă poate explica răspunsul clinic minim la PIB în această tulburare.73,74

Tehnică

Operaţia PIB pentru scăderea colesterolului ocoleşte distanţa de 200 cm sau treimea distală a intestinului subţire, oricare dintre acestea este mai mare. Ileonul este divizat, segmentul proximal este anastomozat pe partea laterală a cecului, iar segmentul distal închis este lipit de cec. Această procedură este diferită de procedura de slăbire, care include un bypass jejunal-ileal mai extins de 90%.

Scăderea colesterolului

Programul pentru Controlul Chirurgical al Hiperlipidemiilor (POSCH)70,75,76 a randomizat 421 de supravieţuitori de vârstă mijlocie ai unui infarct miocardic şi cu un colesterol LDL de cel puţin 140 mg/dL la terapia de scădere a colesterolului cu PIB. Studiul a început în 1975 înainte de disponibilitatea generală a inhibitorilor de HMG-CoA reductază. La 5 ani, intervenţia chirurgicală a dus la o scădere cu 23% a colesterolului total, o scădere cu 38% a LDL-C, o creştere cu 4% a HDL-C şi o creştere cu 20% a trigliceridelor. Răspunsurile au fost în general susţinute atâta timp cât bypass-ul chirurgical a fost menţinut (până la 20 de ani). S-a raportat sinergie cu statinele.71

Riscuri şi beneficii

Ratele de mortalitate operatorie şi perioperatorie sunt extrem de scăzute. Principalul efect secundar al intervenţiei chirurgicale PIB este scaunele mai frecvente şi mai moale. Pe parcursul primilor 5 ani de urmărire, 6% până la 8% dintre pacienţii trataţi chirurgical din studiul POSCH au raportat scaune apoase sau spumoase, comparativ cu 0% până la 1% din controale. Pierderea medie în greutate a fost de 5,3 kg. Dintre pacienţii cu PIB, 13,5% au avut cel puţin un simptom de obstrucţie intestinală (majoritatea a apărut în primul an), dar doar 3,6% au necesitat intervenţie chirurgicală. Pacienţii trataţi chirurgical au avut o incidenţă mai mare a pietrelor la rinichi (4% faţă de 0,7% pe an) şi a calculilor biliari (17% faţă de 5%). Douăzeci şi trei (6%) dintre pacienţii POSCH au suferit inversarea intervenţiei chirurgicale între 2 şi 11 ani după operaţie, de obicei din cauza diareei.

Studiul POSCH a demonstrat că scăderea lipidelor prin PIB a dus la mai puţină progresie şi regresie a aterosclerozei coronariene şi vasculare periferice în comparaţie cu martorii la 3, 5, 7 şi 10 ani după operaţie.75 Mortalitatea totală a fost redusă cu 20% la 18 ani de urmărire.76 Nu a existat o creştere a cancerului colorectal.

Terapia genică

Fundal

Progresul în biologia moleculară a oferit speranţă pentru remedierea erorii de bază la pacienţii cu HF severă printr-o tehnică numită transfer de gene (vezi capitolul 3). Fundamentul acestei lucrări a fost stabilit de Goldstein şi Brown5, care au demonstrat că la majoritatea pacienţilor, un receptor LDL absent sau defect a fost cauza creşterii marcate a LDL-C. Terapia genică ar oferi o copie normală a genei lipsă sau defectuoasă pentru receptorul LDL. Într-un singur studiu terapeutic, a fost recoltat ţesut hepatic de la 5 pacienţi, cu vârste cuprinse între 7 şi 41 de ani, cu FH homozigot; gena normală a receptorului LDL transdus cu un retrovirus recombinant în celule; iar hepatocitele au fost reinfuzate în fiecare pacient prin vena mezenterică.77 La 4 luni, o biopsie hepatică şi hibridizare in situ folosind o sondă de ARN specifică pentru transcriptul receptorului LDL derivat din recombinare a evidenţiat relativ puţine hepatocite care conţin transgena. În plus, doar doi din cinci subiecţi au prezentat reduceri semnificative ale LDL-C (19% şi 23%).

Deşi această încercare a demonstrat fezabilitatea corectării anomaliei receptorului LDL într-un număr limitat de hepatocite, a fost clar că sunt necesare metode mai bune de terapie genică pentru a corecta această tulburare. Mai atrăgătoare este administrarea intravenoasă a genei ţintite în mod specific către ficatul intact. Transferul eficient şi sigur de gene in vivo a fost dificil, în primul rând, deoarece hepatocitele se divid rareori fără un stimul, cum ar fi o rezecţie hepatică parţială. Din fericire, alţi vectori virali şi abordări nonvirale pentru transferul de gene pot fi aplicabile. Adenovirusurile au capacitatea de a transduce gene în hepatocite care nu se divid, dar pot induce un răspuns imun împotriva virusului. Reducerea marcată şi susţinută a colesterolului LDL şi a aterosclerozei a fost obţinută recent la şoarecii cu deficit de receptori LDL injectaţi intravenos cu vectori virali noi, mai puţin imunogeni, specifici ficatului, cum ar fi un virus adeno-asociat de la un primat non-uman78 şi un adenovirus dependent de helper, epuizat de vectorul imunogenic. Model de iepure Watanabe Heritable Hyperlipidemic (WHHL).80

CONCLUZII ŞI RECOMANDĂRI PENTRU TERAPIE

Tratamentul pacienţilor cu hipercolesterolemie care răspund inadecvat la dietă şi la terapia cu medicamente hipolipemiante rămâne o provocare. Pacienţii cu FH homozigotă sunt cei mai clari candidaţi pentru terapie suplimentară din cauza răspunsului lor slab la tratamentele standard. Afereza LDL a fost cea mai frecvent utilizată modalitate de tratament şi este cea mai sigură alternativă. Această terapie trebuie începută cât mai devreme posibil şi fezabil din punct de vedere tehnic. În general, vârsta de 5 ani sau greutatea corporală de 15 kg este limita inferioară din cauza dificultăţilor de acces vascular şi a aproximativ 200 ml

de sânge din circuitul extracorporeal. O scădere suplimentară a colesterolului cu 10% până la 20% poate fi obţinută prin adăugarea de atorvastatină şi ezetimib. Transplantul hepatic (şi transplantul combinat inimă-ficat atunci când funcţia cardiacă este afectată sever) ar trebui luat în considerare dacă afereza LDL plus medicaţia este dificilă din punct de vedere tehnic sau inadecvată pentru a controla concentraţia de LDL-C şi progresia aterosclerozei. Atunci când un transplant de ficat, adesea limitat de disponibilitatea donatorului, este imposibil sau inacceptabil, terapia combinată cu şunt portacaval, afereză LDL şi medicaţie poate scădea suficient LDL-C pentru a preveni progresia aterosclerozei. Plasmafereza este o alternativă atunci când afereza LDL nu este disponibilă. Terapia genică nu este utilizată în studiile clinice în prezent, dar este în studiu activ pe modele animale.

Cea mai frecventă indicaţie pentru afereza LDL este pacientul adult cu HF heterozigot, care are concentraţii de CAD şi LDL-C mai mari de 200 mg/dL, în ciuda dietei maxime şi a terapiei medicamentoase. Utilizarea terapiei non-dietetice, nonfarmacologice ca prevenţie primară la pacienţii heterozigoţi fără CAD, dar cu concentraţii de LDL-C de peste 300 mg/dL şi care răspund inadecvat la măsurile standard este mai problematică. Factorii de risc standard ar trebui utilizaţi pentru a segrega un subgrup mic de indivizi cu cel mai mare risc de dezvoltare a aterosclerozei la care terapia suplimentară este rezonabilă. Cea mai bună alternativă este afereza LDL, dar dacă acest lucru nu este posibil, PIB este, de asemenea, o opţiune. În special pentru aceşti pacienţi, decizia de a oferi aceste terapii trebuie să fie individualizată.

Referinţe

Grundy SM, James I, Cleeman JI şi colab.: Implicaţii ale studiilor clinice recente pentru Ghidurile III de tratament pentru adulţi din Programul naţional de educaţie pentru colesterol. Tiraj 2004; 110:227-239.

Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Hipercolesterolemia familială. În Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Herited Disease, ed. a 8-a. New York, McGraw-Hill, 2001, pp. 2863-913.

Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M şi colab: Dezvoltarea bolii coronariene în hipercolesterolemia familială. Circulation 1989;79:225-332.

Haitis B, Baker SG, Meyer TE, et al: Istoria naturală şi manifestările cardiace ale hipercolesterolemiei familiale homozigote. QJ Med 1990;76:731-40.

Goldstein JL, Brown MS: Defectul receptorului LDL în hipercolesterolemia familială: Implicaţii pentru patogeneză şi terapie. Med Clin North Am 1982;66:335-62.

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al: Mortalitatea pe zece ani din cauza bolilor cardiovasculare în raport cu nivelul de colesterol în rândul bărbaţilor cu şi fără boală cardiovasculară preexistentă.

N Engl J Med 1990;322:1700-07.

Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regresia bolii coronariene ca rezultat al terapiei intensive de scădere a lipidelor la bărbaţi cu niveluri ridicate de apolipoproteină B. N Engl J Med 1990; 323:1289-98.

Kane JP, Malloy MJ, Ports TA şi colab: Regresia aterosclerozei coronariene în timpul tratamentului hipercolesterolemiei familiale cu regimuri combinate de medicamente. JAMA 1990;264:3007-12.

Seed M, Hoppichler F, Reaveley D şi colab.: Relaţia dintre concentraţia lipoproteinei serice (a) şi fenotipul apolipoproteinei (a) cu boala coronariană la pacienţii cu hipercolesterolemie familială. N Engl J Med 1990;322:1494-99.

Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO şi colab.: Apolipoprotein (a) şi boala cardiacă ischemică în hipercolesterolemia familială. Lancet 1990;335:1360-63.

Arad Y, Kenneth J, Goodman KJ, et al: Calcificarea coronariană, factorii de risc pentru boala coronariană, proteina C reactivă şi evenimentele de boală cardiovasculară aterosclerotică: Studiul inimii St. Francis. J Am Coll Cardiol 2005;46:158-65.

de Gennes JL, Touraine R, Maunand B şi colab.: Forme cutaneotendinoase homozigote de xantomatoză hipercolesterolemică într-un caz familial exemplificativ: Încercarea plasmaferezei ca tratament eroic. Bull Mem Soc Hosp (Paris) 1967;118: 1377-1402.

Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB: Schimbul de plasmă în managementul hipercolesterolemiei familiale homozigote. Lancet 1975;1:1208-11.

Thompson GR, Miller JP, Breslow JL: Supravieţuirea îmbunătăţită a pacienţilor cu hipercolesterolemie familială homozigotă trataţi cu schimb de plasmă. Br Med J 1985;291: 1671-73.

Lupien PJ, Moorjani S, Awad J: O nouă abordare a managementului hipercolesterolemiei familiale: eliminarea colesterolului plasmatic bazat pe principiul cromatografiei de afinitate. Lancet 1976;1:1261-64.

Schuff-Werner P, Armstrong VW, Eisenhauer TH şi colab.: Tratamentul hipercolesterolemiei severe prin precipitarea extracorporeală LDL indusă de heparină (HELP). Contrib Infus Ther 1988;23:118-26.

Stoffel W, Borberg H, Greve V: Aplicarea îndepărtării extracorporale specifice a lipoproteinei cu densitate joasă în hipercolesterolemia familială. Lancet 1981;2:1005-07.

Yokoyama S, Hayashi R, Satani M şi colab.: Eliminarea selectivă a lipoproteinei cu densitate scăzută prin plasmafereză în hipercolesterolemia familială. Arterioscleroza 1985;5:613-22.

Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW şi colab.: Tratamentul hipercolesterolemiei familiale refractare prin afereza lipoproteinelor cu densitate joasă folosind un sistem automat de adsorbţie a celulozei de dextran sulfat. Am J Cardiol 1992;70: 1010-16.

Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, et al: LDL hemoperfuzie-o nouă procedură pentru LDL-afereza: Prima aplicare clinică a unui adsorbant LDL compatibil cu sângele integral uman. Artif Organs 1997;21:977-82.

Otto C, Kern P, Bambauer R şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa unui nou sistem de afereză a lipoproteinelor cu densitate joasă a sângelui integral (Liposorber-D) în hipercolesterolemia severă. Artif Organs 2003;27:1116-22.

Parker TS, Gordon BR, Saal SD şi colab.: Lipoproteina cu densitate înaltă din plasmă este crescută la om atunci când lipoproteina cu densitate joasă (LDL) este scăzută prin LDL-fereză. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:777-81.

Gordon BR, Sloan BJ, Parker TS şi colab.: Răspunsul imun umoral în urma terapiei de imunoadsorbţie extracorporală a pacienţilor cu hipercolesterolemie. Transfuzie 1990; 30:318-21.

Bosch T, Lennertz A, Kordes B, et al: Hemoperfuzia de lipoproteine cu densitate scăzută prin adsorbţia directă a lipoproteinelor din sângele integral (afereza DALI): experienţă clinică dintr-un singur centru. Ther Apher 1999;3:209-13.

Olbricht CJ, Schaumann D, Fischer D: Reacţii anafilactoide, afereză LDL cu sulfat de dextran şi inhibitori ai ECA. Lancet 1992;340:908-9.

Tatami R, Inoue N, Itoh H şi colab.: Regresia aterosclerozei coronariene prin afereză LDL combinată şi terapie cu medicamente hipolipemiante la pacienţii cu hipercolesterolemie familială:

Un studiu multicentric. Atherosclerosis 1992;95:1-13.

Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, şi colab: The HELP-LDL Apheresis Multicenter Study, un studiu evaluat angiografic privind rolul aferezei LDL în prevenirea secundară a bolii coronariene. II. Evaluarea finală a efectului tratamentului regulat asupra concentraţiilor plasmatice de colesterol LDL şi a evoluţiei bolii coronariene. Eur J Clin Invest 1994;24:724-32.

Borberg H, Oette K: Experienţa şi concluziile din trei studii diferite privind afereza lipoproteinelor de joasă densitate. În Agishi T, Kawamura A, Mineshima M (eds): Therapeutic Plasmapheresis (XII). Zeist, Olanda, VSP, 1993, pp. 13-20.

Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, şi colab.: Studiu de regresie a aterosclerozei LDL-Apheresis (LAARS): Efectul tratamentului agresiv versus convenţional de scădere a lipidelor asupra aterosclerozei coronariene. Circulation 1996;93:1826-35.

Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T şi colab.: Evaluarea cu ultrasunete intravasculare a regresiei plăcii coronare prin afereza lipoproteinelor de densitate scăzută în hipercolesterolemia familială. J Am C Cardiol 2002;40:220-27.

Park JW, Merz M, Braun P: Regresia bolii coronariene de transplant în timpul aferezei cronice cu lipoproteine de joasă densitate. J Heart Lung Transplant 1997;16:290-97.

Daida H, Young JL, Yokoi H şi colab.: Prevenirea restenozei după angioplastia coronariană transluminală percutanată prin reducerea nivelurilor de lipoproteine (a) cu afereză de lipoproteine cu densitate scăzută. Am J Cardiol 1994;73:1037-40.

Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW şi colab: Efectele pe termen lung ale aferezei LDL folosind un sistem automat de adsorbţie a celulozei sulfat de dextran. Am J Cardiol 1998;81:407-11.

Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M şi colab: Eficacitatea pe termen lung a aferezei lipoproteinelor cu densitate scăzută asupra bolii coronariene în hipercolesterolemia familială. Am J Cardiol 1998;82: 1489-95.

Brunner R, Widder RA, Walter P şi colab.: Modificarea parametrilor hemoreologici şi biochimici după filtrarea diferenţială membranară. Int J Artif Organs 1995; 18:794-98.

Tamai O, Matsuoka H, Itabe H şi colab.: Afereza unică LDL îmbunătăţeşte vasodilataţia dependentă de endoteliu la oamenii hipercolesterolemici. Circulation 1997;95:76-82.

Uno H, Ueki Y, Murashima J, et al: Eliminarea LDL din plasmă prin adsorbţie reduce moleculele de adeziune pe celulele mononucleare la pacienţii cu obliteranţi arteriosclerotici. Atherosclerosis 1995;116:93-102.

Starzl TE, Marchioro TL, Sexton AW, et al: Efectul transpoziţiei portacavale asupra metabolismului carbohidraţilor: observaţii experimentale şi clinice. Chirurgie 1965;57: 687-97.

Starzl TE, Putnam CW, Porter KA şi colab.: Deviaţia portalului pentru tratamentul bolii de stocare a glicogenului la om. Ann Surg 1973;178:525-39.

Starzl TE, Chase HP, Putnam CW şi colab.: şunt portacaval în hiperlipoproteinemia. Lancet 1973;2:940-44.

Mitchell SC: Şuntul portacaval în hipercolesterolemia familială. Lancet 1983;1:193.

Starzl TE, Chase HP, Ahrens EH Jr, et al: şunt portacaval la pacienţii cu hipercolesterolemie familială. Ann Surg 1983; 198:273-83.

Forman MB, Baker SG, Mieny CJ şi colab.: Tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote cu şunt portacaval. Atherosclerosis 1982;41:349-61.

McNamara DJ, Ahrens EF Jr, Kolb R şi colab.: Tratamentul hipercolesterolemiei familiale prin anastomoză portacavală: efect asupra metabolismului colesterolului şi asupra mărimii piscinei. Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:564-68.

Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM şi colab.: Reducerea colesterolului şi sinteza lipoproteinelor cu densitate joasă după intervenţia chirurgicală de şunt portacava la un pacient cu hipercolesterolemie familială homozigotă. J Clin Invest 1975;56:1420.

Hoeg JM, Demosky SJ Jr, Schaefer EJ şi colab.: Efectul şuntului portacaval asupra metabolismului lipoproteinelor hepatice în hipercolesterolemia familială. J Surg Res 1985;39:369-77.

Kalk WJ, Russel D, Seftel HC şi colab: Funcţia pituitară şi tiroidiană înainte şi după anastomoza portacavală la pacienţii cu ficat normal. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:1450-53.

Reeves F, Gosselin F, Herbert Y şi colab.: Urmărire pe termen lung după şunt portacava şi grefa de bypass coronarian mamar intern în hipercolesterolemia familială homozigotă: Raportul a două cazuri. Can J Cardiol 1990;6:171-74.

Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT şi colab.: Transplant inimă-ficat la un pacient cu hipercolesterolemie familială. Lancet 1984;1:1382-83.

Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM şi colab.: Transplantul hepatic pentru a furniza receptori de lipoproteine cu densitate scăzută şi scăderea colesterolului plasmatic la un copil cu hipercolesterolemie familială homozigotă. N Engl J Med 1984;311:1658-64.

Shaw BW, Bahnson HT, Hardesty RL şi colab: Transplantul combinat al inimii şi ficatului. Ann Surg 1985;202: 667-72.

East C, Grundy SM, Bilheimer DW: Niveluri normale de colesterol cu terapie cu lovastatina (mevinolină) la un copil cu hipercolesterolemie familială homozigotă după transplant hepatic. JAMA 1986;256:2843-48.

Figuera D, Ardaiz J, Martin-Judez V şi colab: Transplantul combinat de inimă şi ficat de la doi donatori diferiţi la un pacient cu hipercolesterolemie familială de tip IIa. J Heart Transplant 1986;5:327-29.

Cienfugos JA, Pardo F, Turrion VS şi colab.: Efecte metabolice ale înlocuirii ficatului în hipercolesterolemia familială homozigotă. Transplant Proc 1987;19:3815-17.

Valdivielso P, Escolar JL, Cuevas-Mons V şi colab: Modificări ale lipidelor şi lipoproteinelor după transplantul de inimă şi ficat la un pacient cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Ann Intern Med 1988;108:204-6.

Sokal EM, Ulla L, Harvengt C şi colab.: Transplantul de ficat pentru hipercolesterolemia familială înainte de debutul complicaţiilor cardiovasculare. Transplantation 1992;55:432-33.

Bahnson HT: Transplantul altor organe cu inima. Cardiovasc Clin 1990;20:237.

Lopez-Santamaria M, Migliazza L, Gamez M şi colab.: Transplant hepatic la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotică trataţi anterior prin şunt portacaval end-to-side şi bypass ileal. J Pediatr Surg 2000;35:630-33.

Castilla Cabezas JA, Lopez-Cillero P, Jimenez J şi colab.: Rolul transplantului de ficat ortotopic în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote. Rev Esp Enferm Dig 2000; 92:601-8.

Shirahata Y, Ohkohchi N, Kawagishi N şi colab.: Transplant hepatic cu donator viu pentru hipercolesterolemia familială homozigotă de la un donator cu hipercolesterolemie heterozigotă. Transpl Int 2003;16:276-79.

Moyle M, Tate B: Hipercolesterolemie familială homozigotă care se prezintă cu xantoame cutanate: răspuns la transplantul de ficat. Austr J Derm 2004;45:226-28.

Khalifeh M, Faraj W, Heaton N, şi colab: Transplant hepatic de succes legat de viaţă pentru hipercolesterolemia familială în Orientul Mijlociu. Transpl Int 2005;17:735-39.

Barbir M, Khaghani A, Kehely A, şi colab: Niveluri normale de lipoproteine inclusiv lipoproteine (a) după transplantul de ficat-inimă la un pacient cu hipercolesterolemie familială homozigotă QJ Med 1992;85:807-12.

Starzl TE: Fetele mici toboşare: În „The Puzzle People", Pittsburgh, Pa, University of Pittsburgh Press, 1992, pp 327-331.

Shroti M, Fernando BS, Sudhindran S, et al: Rezultatul pe termen lung al transplantului de ficat pentru hipercolesterolemia familială. Transplant Proc 2003;35:381-82.

Brush JE Jr, Leon MB, Starzl TE şi colab.: Tratamentul cu succes al anginei pectorale cu transplant hepatic şi chirurgie de bypass mamar intern bilateral în hipercolesterolemia familială. Am Heart J 1988;116:1365-67.

Popescu I, Simionescu M, Tulbure D, et al: Homozygous familial hypercholesterolemia: Specific indication for domino liver transplantation. Transplant 2003;76:1345-50.

Revell SP, Noble-Jamieson G, Johnston P şi colab.: Transplantul de ficat pentru hipercolesterolemia familială homozigotă. Arch Dis Child 1995;73:456-58.

Buchwald H: Operaţie chirurgicală pentru scăderea colesterolului circulant. Circulation 1963;28:649.

Buchwald H, Varco RL, Matts JP şi colab.: Efectul intervenţiei chirurgicale de bypass ileal parţial asupra mortalităţii şi morbidităţii din cauza bolii coronariene la pacienţii cu hipercolesterolemie. N Engl J Med 1990;323:946-55.

Ohri SK, Keane PF, Swift I şi colab: Reevaluarea bypass-ului ileal parţial pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale. Am J Gastroenterol 1989;84:740-43.

Moore RB, Frantz ID Jr, Buchwald H: Modificări în dimensiunea pool-ului de colesterol, rata de turnover și excreția de acid biliar fecal și sterol după bypass ileal parțial la pacienții hipercolesterolemici. Chirurgie 1969;65:98-108.

Deckelbaum, RJ, Lees RS, Small, DM și colab.: Eșecul deviației complete a bilei și a terapiei orale cu acid biliar în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote. N Engl J Med 1977;296:465-70.

Miettinen TA: Comparație între colestiramină, by-pass-ul ileal și șuntul portacaval în tratamentul hipercolesterolemiei familiale. În Gotto AM Jr, Smith LC, Allen B (eds): Atherosclerosis V. New York, Springer-Verlag, 1980, pp 470-473.

Buchwald H, Varco RL, Boen JR și colab.: Modificarea eficientă a lipidelor prin bypass ileal parțial a redus mortalitatea și morbiditatea bolii coronariene pe termen lung: Raport de urmărire la cinci ani după studiu de la POSCH. Arch Intern Med 1998;158:1253-61.

Buchwald H, Williams SE, Matts JP et al: Mortalitatea generală în programul de control chirurgical al hiperlipidemiilor.

J Am Coll Surg 2002;195:327-31.

Grossman M, Rader DJ, Muller DWM și colab: Un studiu pilot al terapiei genice ex vivo pentru hipercolesterolemia familială homozigotă. Nat Med 1995;1:1148-54.

Lebhertz C, Gao G, Louboutin J, et al: Terapia genică cu noi vectori virali adeno-asociați diminuează substanțial ateroscleroza într-un model murin de hipercolesterolemie familială. J Gene Med 2004;6:663-72.

Nomura S, Merched A, Nour E și colab.: Gena receptorului de lipoproteine de densitate joasă folosind adenovirus dependent de helper produce protecție pe termen lung împotriva aterosclerozei într-un model de șoarece de hipercolesterolemie familială. Terapia genică 2004;11: 1540-48.

Kankkonen HM, Vahakangas E, Marr RA și colab: Scăderea pe termen lung a nivelurilor de colesterol plasmatic la iepurii WHHL cu deficit de receptori LDL prin terapie genică. Mol Ther 2004;9:548-56.

SECȚIUNEA 6

Hipertensiune arterială

Capitolul 30

Evaluarea inițială și abordarea pacientului cu hipertensiune arterială

Marie Krousel-Wood, Barry J. Materson și Paul K. Whelton

CUPRINS CAPITOLUL

Evaluarea pacientului 567

Preluarea istoriei 568

Examenul fizic 570

Evaluare de bază de laborator 571

Prezentare generală a tratamentului pacientului hipertensiv 571

Modificări ale stilului de viaţă în tratamentul hipertensiunii arteriale 572

Concluzia 576

Se estimează că 59 de milioane de oameni din Statele Unite au hipertensiune arterială (definită ca având o tensiune arterială sistolică [TA] > 140 mm Hg sau o TA diastolică > 90 mm Hg, sau ambele) sau iau medicamente antihipertensive. Alte şase milioane de oameni au primit de cel puţin două ori că au hipertensiune arterială. Acest val în creştere se datorează creşterii şi îmbătrânirii populaţiei şi, mai important, creşterii prevalenţei obezităţii.1

Nu există o definiţie general acceptată a hipertensiunii arteriale. O definiţie propusă este: Hipertensiunea arterială este o tulburare de reglare a presiunii intraarteriale, astfel încât cu cât durata este mai lungă şi presiunea este mai mare, cu atât este mai mare riscul de afectare a organului ţintă. Unele definiţii includ o declaraţie conform căreia tratamentul reduce riscul pentru organele ţintă. Oricum este definită, cititorul trebuie să recunoască faptul că hipertensiunea arterială este eterogenă în patofiziologia sa şi că efectul ei asupra organelor ţintă este, de asemenea, o funcţie a factorilor de risc asociaţi, cum ar fi diabetul zaharat, dislipidemia şi abuzul de tutun. Definiţiile numerice actuale, aşa cum sunt promulgate de Comitetul Naţional Comun pentru Prevenirea, Evaluarea, Diagnosticul şi Tratamentul Hipertensiunii (JNC 7)2 sunt afişate în Tabelul 30-1.

Marea majoritate a pacienţilor cu hipertensiune arterială sunt trataţi în mediul de îngrijire ambulatorie. Tabelul 30-2 afişează liniile directoare generale pentru urmărire. Câţiva pacienţi trebuie trataţi de urgenţă sau de urgenţă pe baza prezentării clinice a complicaţiilor hipertensiunii arteriale, mai degrabă decât doar pe numere (vezi capitolul 37). Majoritatea urgenţelor hipertensive la adulţi sunt asociate cu niveluri foarte ridicate de TA, adesea peste 240/130 mm Hg. Ceea ce necesită tratament de urgenţă, însă, nu este numărul, ci o afecţiune asociată, cum ar fi edem pulmonar acut, infarct miocardic acut sau anevrism de aortă abdominală scurs. Un accident vascular cerebral în curs nu trebuie tratat cu o

reducere agresivă a TA, deoarece poate face ca ţesutul cerebral din penumbra accidentului vascular cerebral să devină neviabil.3

Pacienţii care se prezintă în mod repetat la secţiile de urgenţă cu TA foarte mare, dar fără alte simptome, nu trebuie să fie spitalizaţi sau trataţi de urgenţă. Majoritatea acestor pacienţi sunt hipertensivi cunoscuţi care şi-au întrerupt medicaţia. Este important să le repuneţi pe medicamentele prescrise anterior, precum şi să adoptaţi strategii pentru a le împiedica să le întrerupă în viitor. Acei pacienţi care continuă să circule prin secţiile de urgenţă, mai ales dacă au stabilit leziuni ale organului ţintă, prezintă un risc foarte mare de a experimenta un eveniment acut.4 Reducerea rapidă a TA la astfel de pacienţi cu nifedipină orală este cu siguranţă contraindicată.

EVALUAREA PACIENTULUI

Subiectul acestui capitol este hipertensiunea arterială, dar este un capitol dintr-o carte despre terapie cardiovasculară. Nu trebuie să pierdem din vedere imaginea globală a hipertensiunii arteriale ca parte a constelaţiei factorilor de risc pentru boli cardiovasculare, cerebrovasculare şi renale.

Majoritatea problemelor medicale sunt identificate prin obţinerea unui istoric amănunţit; efectuarea unui examen fizic detaliat care a fost, parţial, concentrat pe rezultatele acelui istoric; şi apoi obţinerea de date suplimentare de laborator sau imagistice sau efectuarea procedurilor relevante. Hipertensiunea nu face excepţie.

Pe de altă parte, puţine practici de la birou ar putea fi autosusţinute dacă practicianul ar pune fiecare întrebare şi ar efectua fiecare examinare enumerată în acest capitol. Soluţia constă într-o abordare amănunţită care foloseşte pacientul şi personalul cabinetului pentru a colecta majoritatea datelor, astfel încât medicul

TA, tensiunea arterială; DBP, tensiune arterială diastolică; SBP, tensiune arterială sistolica.

De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab., pentru

Comitetul naţional de coordonare a hipertensiunii arteriale: al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2003;42:1206-52.

Tabelul 30-2 Recomandări pentru urmărire pe baza măsurătorilor iniţiale ale tensiunii arteriale pentru adulţi fără afectare acută a organelor terminale

Tensiunea arterială iniţială

(mm Hg)* Urmărire recomandată*

*Dacă categoriile sistolice şi diastolice sunt diferite, urmaţi recomandările pentru o urmărire mai scurtă (de exemplu, 160/86 mm Hg ar trebui să fie evaluate sau trimise la sursa de îngrijire în decurs de 1 lună). *Modificaţi programarea urmăririi în funcţie de informaţii fiabile despre măsurătorile anterioare ale TA, alţi factori de risc cardiovascular sau boala organului ţintă.

*Oferă sfaturi despre modificările stilului de viaţă. De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab., pentru Comitetul naţional de coordonare a hipertensiunii arteriale: al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2003;42:1206-52.

poate transforma acest lucru în informaţii în scurt timp şi poate face următorii paşi corespunzători. Abordăm aceste probleme după cum urmează.

LUATĂ ISTORIA

Istoricul ar trebui să ofere indicii dacă pacientul are cu adevărat hipertensiune arterială; dacă este primar sau secundar (Tabelul 30-3); şi, dacă este secundară, cauza sau cauzele cele mai probabile. Întrebările relevante ar trebui să fie încorporate într-un formular de anamneză care trebuie completat de pacient sau de un membru al familiei informat înainte de a veni la cabinet. Multe dintre elemente sunt comune pentru istoricul necesar pentru alte entităţi de boală abordate în această carte. Unele cabinete pot avea înregistrări medicale electronice sau alte capacităţi computerizate, astfel încât pacienţii să introducă date acasă şi să le transmită către

Tabelul 30-3 Cauze selectate ale hipertensiunii arteriale secundare

Boala cronică de rinichi Coarctarea aortei

Sindromul Cushing şi alte stări de exces de glucocorticoizi, inclusiv terapia cronică cu steroizi

Induse de droguri sau legate de droguri (include medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, agenţi presori ilegali, cum ar fi cocaina, simpatomimetice, cum ar fi decongestionante nazale şi medicamente pentru dietă, ciclosporină şi tacrolimus, eritropoietina, lemn dulce, agenţi alternativi precum efedra, ma haung şi portocala amară)

Feocromocitom

Aldosteronismul primar şi alte stări de exces de mineralocorticoizi

Hipertensiunea renovasculară

Apneea în somn

Boala tiroidiană/paratiroidiană

De la Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab., pentru Comitetul naţional de coordonare a hipertensiunii arteriale: al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2003;42:1206-52.

birou. Utilizaţi programe de calculator care necesită o intrare pozitivă sau negativă, mai degrabă decât să fie implicit „negativ" sau „normal" atunci când nu se face nicio intrare. Figura 30-1 prezintă elementele pertinente ale istoriei.

Detalii despre boala actuală

Este important să se determine când pacientul a conştientizat pentru prima dată că are hipertensiune arterială. Debutul sau exacerbarea bruscă sau foarte recentă poate creşte probabilitatea apariţiei hipertensiunii arteriale secundare. Întrebaţi despre militare, angajare, asigurări şi alte examinări fizice anterioare. Determinaţi ce citiri au fost obţinute de alţi medici, cum ar fi un ginecolog, sau pentru o procedură precum colonoscopie sau perioperator. Cineva care raportează decenii în care i s-a cerut să se odihnească înainte ca determinarea TA să fie repetată sau i se spune că TA este „la limită" (un termen lipsit de sens) este mai puţin probabil să aibă o cauză secundară.

Obţineţi un istoric al analizelor anterioare ale hipertensiunii, acordând o atenţie deosebită datelor care este posibil să fi fost deja colectate în mod fiabil şi care nu trebuie duplicate. Dacă pacientul a fost tratat anterior pentru hipertensiune arterială, o listă detaliată a medicamentelor utilizate, efectul lor (sau lipsa acestora) şi orice reacţii adverse vor fi utile. O atenţie deosebită trebuie acordată pacienţilor care raportează „alergii" multiple, improbabile din punct de vedere farmacologic şi adesea bizare la medicamente. Acesta poate fi un indiciu pentru sindroamele de anxietate sau atacurile de panică. Unii dintre aceşti pacienţi nu au hipertensiune arterială deloc. În plus, hipertensiunea indusă de anxietate nu răspunde în general la terapia antihipertensivă. Aceşti pacienţi necesită agenţi anxiolitici şi îngrijire de la un specialist în tratarea tulburărilor de anxietate.

Istoricul familiei

Istoricul familial ar trebui extins, atunci când este posibil, atât la bunici, mătuşi şi unchi din mamă, cât şi pe cei paterni, pe lângă fraţi şi copii. Dacă o femeie are copii, întrebaţi-vă despre TA în timpul sarcinii. Căutaţi informaţii

pe accidente vasculare cerebrale, moarte cardiacă prematură şi insuficienţă renală, în plus faţă de insuficienţa cardiacă şi hipertensiunea arterială.

Antecedente medicale

Istoricul medical anterior poate dezvălui oportunităţi de revizuire a dosarelor medicale pentru citirile TA efectuate în momentul spitalizărilor sau procedurilor sau pentru studii imagistice, cum ar fi cele ale creierului sau rinichilor sau date de laborator care pot dezvălui un model de, de exemplu, scăderea nivelului de potasiu seric. Un CT sau RMN efectuat din

cauza durerilor de cap s-ar putea dovedi util, fiind total normal sau prezentând semne de leziuni cerebrale asociate hipertensiunii arteriale.

Revizuirea sistemelor

Revizuirea sistemelor ar trebui să se concentreze pe modificările recente ale greutăţii şi pe indicii ale tulburărilor de anxietate. Creşterea recentă în greutate poate fi asociată cu un nou debut al hipertensiunii arteriale. Dacă pacientul poate pierde în greutate, acesta oferă posibilitatea de a normaliza TA fără medicamente. Pierderea în greutate poate fi un indiciu pentru hipertiroidism sau feocromocitom. Pacientul a fost diagnosticat anterior cu atacuri de panică? A primit pacientul îngrijire psihologică sau psihiatrică formală? A luat el sau ea medicamente anxiolitice? Atât bărbaţii, cât şi femeile ar trebui să fie întrebaţi despre simptomele obstrucţiei tractului urinar.

Somnolenţa în timpul zilei sau antecedentele de sforăit puternic, în special atunci când sunt asociate cu perioade lungi de apnee, sugerează puternic apnee obstructivă în somn, o afecţiune cunoscută a fi asociată cu hipertensiunea arterială.5

Istoria personală

Istoricul personal este adesea cheia pentru stabilirea unui diagnostic şi în formularea unui plan de tratament. Stabiliţi aporturile alimentare de sodiu, potasiu şi calciu. Abuzul de tutun ar trebui să fie detaliat din cauza efectului său vasculotoxic. Abuzul de alcool este un factor important în hipertensiune arterială. Abuzul de cofeină, de obicei prin consumul mare de cafea, poate creşte TA. Întrebaţi despre utilizarea sau abuzul de spray-uri nazale şi remedii pentru răceli sau alergii, precum şi despre poţiunile de slăbire care pot avea un efect presor. Abuzul de lemn dulce este o cauză extrem de rară a hipertensiunii arteriale, dar este uşor de vindecat. Oamenii pot fi expuşi la o varietate de agenţi presori din aşa-numitele alimente sănătoase sau remedii pe bază de plante. Determinaţi dacă pacienţii iau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Determinaţi modelul de exerciţii al pacientului. Dacă el sau ea nu face deloc mişcare, dar nu are contraindicaţii fizice, o reţetă de mers zilnic este un început bun.

Educaţia şi ocupaţia unui pacient pot oferi indicii importante asupra etiologiei hipertensiunii arteriale. Deşi expunerea la plumb industrial nu este obişnuită astăzi, stresul incontrolabil legat de locul de muncă este obişnuit.6 Istoricul conjugal poate oferi, de asemenea, indicii importante asupra TA a pacientului.

EXAMENUL FIZIC

De bază

Greutatea şi înălţimea pacientului trebuie determinate. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) este simplă. Măsuraţi şi circumferinţa taliei. Această măsurătoare simplă are o valoare predictivă semnificativă pentru sindromul metabolic şi boala coronariană.

Determinarea diagnosticului şi tratamentului corect depinde de evaluarea precisă a TA. Deciziile greşite pot rezulta din date inexacte. Liniile directoare ale TA pentru măsurarea TA de birou, prezentate de JNC 72 şi de Asociaţia Americană a Inimii8, sunt simple şi uşor de urmat. Pe scurt, pacientul trebuie să fie aşezat confortabil cu picioarele pe podea şi spatele sprijinite şi în repaus timp de cel puţin 10 minute. Pacientul nu ar fi trebuit să fi consumat tutun sau cofeină în ultimele 30 de minute. Trebuie evaluată probabilitatea ca pacientul să fi utilizat medicamente vasoactive ilicite. Braţul gol ar trebui să fie prevăzut cu o manşetă de mărime corectă, iar braţul sprijinit la nivelul inimii. Manşeta trebuie umflată până când pulsul radial sau brahial dispare din vârful degetului de palpare. Presiunea trebuie apoi redusă cu câţiva mm Hg pe secundă până când se aude primul sunet Korotkoff.

Cu puţine excepţii, dispariţia sunetelor marchează presiunea diastolică. Citirea iniţială trebuie repetată în ambele braţe, cu pacientul în picioare. Citirea în fiecare braţ trebuie notă în funcţie de partea braţului şi de poziţie. O diferenţă între braţe de peste 10 mm Hg va fi observată la doar 9% din populaţie.9 Aceşti oameni tind să fie hipertensivi, mai în vârstă, mai obezi şi mai probabil să aibă complianţă vasculară scăzută. Leziunile obstructive sunt rare şi nu trebuie căutate decât dacă există alte indicaţii clinice.9 TA sistolică poate fi mai mare într-un braţ, iar diastolică mai mare în celălalt. Notaţi braţul utilizat şi utilizaţi-l pe cel cu valorile mai mari pentru determinarea viitoare. Acest lucru va preveni erorile bazate pe utilizarea citirilor inconsecvente. Multe birouri folosesc echipamente BP semiautomatizate. Majoritatea acestor dispozitive folosesc o metodă oscilometrică de determinare a TA. Dacă instrumentul a fost validat şi au fost urmate procedurile de poziţionare a pacientului descrise mai devreme, aceste dispozitive elimină erorile observatorului şi eliberează timp personalului. Verificaţi www.dableeducational.org pentru a determina dacă instrumentul a fost validat.

Când valorile TA sunt raportate de către alţii, fiţi suspicios faţă de numerele care au zerouri terminale atât pentru presiunea sistolica, cât şi pentru cea diastolică. Presupunând că instrumentul este calibrat la intervale de 2 mm Hg, şansele de a avea o citire precum 160/100 sunt 1 din 25. Dacă sunt prezentate multe citiri similare, puteţi presupune cu siguranţă că au fost luate sau înregistrate incorect sau fabricate.

„Hama albă” sau hipertensiune arterială clinică

Până la 25% dintre pacienţi vor avea valori mai mari ale TA la birou decât acasă. Aceasta a fost denumită hipertensiune arterială „blană albă” sau „clinic”. Adevăratul său impact asupra morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare rămâne necunoscut. Aceşti pacienţi nu trebuie consideraţi „normali” deoarece pot avea unele diferenţe (de exemplu, ritm cardiac mai mare, scăderea mai puţină nocturnă a TA) faţă de pacienţii cu adevărat normotensivi şi pentru că au tendinţa de a dezvolta hipertensiune arterială fixă mai târziu în viaţă.10 Ar trebui urmăriţi şi prescris adoptarea şi menţinerea unui stil de viaţă sănătos. Pacienţii sau membrii familiei care au fost instruiţi să utilizeze instrumente validate pot furniza date valoroase despre citirile TA la domiciliu. Dacă sunt utilizate valorile TA la domiciliu, criteriul pentru hipertensiune arterială este 135/85, mai degrabă decât 140/90.11 Fiţi conştienţi de puţinii pacienţi a căror fixare pe valorile TA face mai mult rău decât bine.

Utilizarea unui dispozitiv de înregistrare a tensiunii arteriale în ambulatoriu de 24 de ore poate fi utilă pentru pacienţii care nu pot lua citiri de încredere a TA la domiciliu. Recent, au fost descrişi pacienţi care au valori normale în clinică şi valori ridicate la domiciliu.12 Spre deosebire de pacienţii cu hipertensiune de haină albă, pacienţii cu hipertensiune mascată pot avea un risc crescut de morbiditate şi mortalitate cardiovasculară.

Alte constatări fizice

Toate următoarele puncte fac parte din examenul fizic de rutină, dar necesită o atenţie specială pentru pacientul cu hipertensiune arterială. Mersul pacientului, postura, capacitatea de a sta din decubit dorsal sau aşezat, mişcările ochilor, expresiile faciale şi auzul pot exclude anomalii neurologice grave pentru pacienţii care nu au indicii istorice despre boala neurologică. Afectul pacientului, răspunsurile direcţionate către un scop (sau nu) la întrebări şi limbajul corpului pot oferi indicii importante despre anxietate, depresie sau ostilitate.

Examinarea pielii pentru pete cafe-au-lait, neurofibromatoame, modificări ale modelului părului, leziuni fictive şi semne de violenţă domestică poate dezvălui indicii importante.

Examinarea fundului optic, deşi o tradiţie îndelungată, a fost contestată în ceea ce priveşte utilitatea sa în evaluarea pacientului hipertensiv. Chiar şi observatorii experţi au dificultăţi în a grada gradele de vasospasm arteriolar.13 Pe de altă parte,

detectarea hemoragiilor retiniene, exsudatelor, edemului papilar, a defectelor marcate de trecere arteriovenoasă şi a reflexului luminos puternic crescut ar trebui să modifice strategia diagnostică şi terapeutică. Ochii şi trăsăturile faciale pot da indicii despre hipertiroidism şi hipotiroidism, precum şi despre sindromul Cushing.

Căutaţi hipertrofia gingivală. Mulţi pacienţi care primesc tratament cu antagonişti ai calciului dihidropiridinici dezvoltă grade diferite de hipertrofie gingivală, iar acest lucru poate deveni problematic.14 Este importantă stabilirea negativului înainte de a începe terapia.

Arterele carotide trebuie verificate pentru amplitudinea pulsului şi bătăi. Istoria şi alte indicii vor dicta minuţiozitatea examinării tiroidei.

Examinarea inimii trebuie să se concentreze pe frecvenţă şi ritm, umflarea parasternală stângă, deplasarea impulsului apex, accentuarea componentei aortice a S2, auscultaţia pentru S4 şi auscultarea pentru sufluri, în special pentru incompetenţa mitrală. Căutarea semnelor de insuficienţă cardiacă este importantă.

Examenul abdominal trebuie să includă o auscultare atentă pentru un bruit de origine arteră renală. Cu pacientul în decubit dorsal, ascultaţi în zona epigastrică şi apoi lucraţi spre ambele flancuri. Dacă se aude un sunet sistolic, sensibilitatea şi specificitatea pentru stenoza arterei renale sunt slabe; totuşi, dacă suflarea are atât componente sistolice cât şi diastolice şi mai ales dacă poate fi auzită peste unghiurile costovertebrale cu pacientul predispus,

specificitatea este mult mai mare.15 Palparea pentru rinichi măriţi indicativ de boală polichistică de rinichi. Palpaţi pentru o vezică urinară mărită. O vezică urinară întinsă poate fi o sursă importantă de descărcare simpatică. O parte sau întreaga creştere a TA poate fi redusă prin ameliorarea obstrucţiei fluxului urinar.16

Dacă se suspectează coarctaţia aortei, TA trebuie măsurată în picior şi braţ. Scăderea TA a piciorului poate indica coarctaţie sau altă boală vasculară obstructivă. Arterele radiale şi femurale trebuie palpate simultan pentru a determina dacă există o întârziere a pulsului; acest lucru este, de asemenea, sugestiv pentru coarctaţie aortică. Aceste teste ar trebui să fie de rutină pentru copiii cu hipertensiune arterială.

Pulsurile periferice trebuie verificate, iar edemul periferic trebuie evaluat. Pacienţii diabetici ar trebui să aibă o examinare mult mai amănunţită a picioarelor, inclusiv testarea poziţiei şi a simţului vibratoriu.

EVALUARE DE BAZĂ DE LABORATOR

În absenţa unor indicii specifice privind hipertensiunea secundară din anamneză şi examenul fizic, evaluarea iniţială de bază de laborator ar trebui să fie simplă.

Analiza urinei este importantă pentru a evalua boala renală intrinsecă, precum şi deteriorarea rinichiului ca organ ţintă. Testarea microalbuminuriei, în special la diabetici, are un impuls tot mai mare pe măsură ce valoarea sa predictivă atât pentru bolile renale, cât şi pentru bolile cardiovasculare este dezvăluită şi testul devine mai uşor disponibil.17

Azotul ureic şi creatinina serice, în special cu o estimare a ratei de filtrare glomerulară (eGFR), sunt teste de bază importante. Fiţi conştienţi de faptul că formula utilizată în studiul Modificarea dietei în bolile renale (MDRD) poate subestima foarte mult RFG la persoanele normale.18 Această formulă este utilizată de unele laboratoare clinice pentru a calcula eGFR. Formula simplă Cockcroft-Gault ([140-vârsta în ani] x greutate în kg/[creatinina serică în mg/dL x 72]) rămâne un estimator util al RFG. Singurul test de laborator cerut de această formulă este creatinina serică.

Electroliţii serici pot oferi indicii importante pentru hipertensiunea secundară sau alte entităţi boli. Nivelurile persistente de potasiu seric sub 4,0 mmol/L, dar încă în limitele normale, fără utilizarea unui diuretic sau a altor motive pentru pierderea de potasiu pot sugera hiperaldosteronism. Acest lucru ar fi susţinut în continuare de dovezi ale alcalozei metabolice.

Glicemia crescută ar trebui să conducă la teste suplimentare, având în vedere interacţiunea importantă dintre hipertensiune arterială şi diabet. Deşi nu face parte în mod specific din tratamentul hipertensiv, ar trebui făcută o evaluare a lipidelor serice din cauza grupării factorilor de risc.

Acidul uric a fost considerat a fi un posibil factor independent de risc cardiovascular.19 Trebuie măsurat înainte de a prescrie un diuretic tiazidic.

Testele activității reninei plasmatice și ale concentrațiilor plasmatice de aldosteron nu sunt recomandate pentru evaluarea inițială a pacientului hipertensiv. Aceste teste pot juca un rol în diagnosticul hipertensiunii secundare, așa cum se discută în capitolele ulterioare.

O electrocardiogramă inițială ar trebui să facă parte din evaluarea inițială a fiecărui pacient hipertensiv. Dacă există dovezi de hipertrofie ventriculară stângă, aceasta trebuie confirmată cu o ecocardiogramă. O ecocardiogramă nu trebuie privită ca o evaluare inițială de rutină.

O radiografie toracică trebuie efectuată numai dacă este specific. Nu face parte din evaluarea inițială a pacientului hipertensiv.

PREZENTARE GENERALĂ A TRATAMENTULUI PACIENTULUI HIPERTENSIV 7

MODIFICĂRI ALE STILULUI DE VIAȚĂ ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII

Adoptarea unui stil de viață sănătos este o componentă critică în prevenirea și gestionarea hipertensiunii arteriale. În ciuda disponibilității unei terapii medicale eficiente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, ratele de control al TA pentru pacienții cu această boală cronică sunt de doar 31% și cu mult sub obiectivul Healthy People 2010 de 50%.20,21 Pe lângă rezistența la tratament și respectarea slabă a medicamentelor, un stil de viață nesănătos este un factor important la controlul slab al TA. Dovezile din studiile de cercetare clinică, inclusiv studiile controlate randomizate, au demonstrat că modificarea stilului de viață, singură sau în combinație cu medicamente antihipertensive, scade TA, sporește eficacitatea terapiei cu medicamente antihipertensive și scade riscul cardiovascular2. profilaxia tertiara22).

Recomandările majore pentru modificarea stilului de viață din JNC 7 includ menținerea unei greutăți corporale normale, consumul unei diete bogate în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, reducerea aportului alimentar de sodiu, angajarea în activitate fizică regulată și limitarea consumului de alcool (Tabelul 30-4). hipertensiune arterială.31-35 Un raport al Institutului de Medicină a recomandat 4,7 g (120 mmol)/zi ca aport adecvat pentru potasiu la adulți.34 Acest lucru contrastează cu un aport mediu de aproximativ 2,0 până la 3,0 g potasiu/zi în cele mai recente studii din Statele Unite. În același raport, un aport adecvat de sodiu a fost stabilit la 1,5 g (65 mmol)/zi la adulții tineri, 1,3 g/zi pentru cei între 56 și 70 de ani și 1,2 g/zi pentru cei cu vârsta de 71 de ani și peste. Un nivel superior de aport de sodiu a fost stabilit la 2,3 g (100 mmol)/zi.34 Cea mai recentă declarație a Asociației Americane a Inimii cu privire la abordările dietetice pentru prevenirea și tratarea hipertensiunii arteriale susține aceste recomandări.35

Abordări practice pentru încurajarea modificărilor stilului de viață

Dovezile științifice până în prezent indică faptul că schimbările în stilul de viață sunt realizabile și durabile în timp, cu condiția ca abordările să fie practice, să abordeze barierele și să fie relevante pentru pacient. Traducerea dovezilor științifice pentru schimbarea comportamentului în practica clinică prezintă provocări unice în managementul pacientului

cu hipertensiune arterială, în parte din cauza caracteristicii asimptomatice şi a naturii cronice a afecţiunii. În plus, alţi factori sunt asociaţi cu respectarea recomandărilor pentru managementul hipertensiunii. Un cadru conceptual prezentat în Figura 30-3 subliniază legătura dintre factorii de risc pentru aderenţa slabă, aderenţa scăzută la regimurile prescrise, rezultatele clinice slabe şi costul şi utilizarea crescute.36 Nu este surprinzător că pacienţii îşi apreciază calitatea vieţii, în general, şi modul în care se simt, în mod specific. Sublinierea îmbunătăţirii calităţii vieţii asociate cu modificările stilului de viaţă va îmbunătăţi probabil aderarea la recomandări şi, în cele din urmă, rezultatele clinice. Simplificarea complexităţii schimbării comportamentului şi minimizarea efectelor secundare ale regimului terapeutic va duce probabil la o mai mare aderenţă. Aceştia şi ceilalţi factori de risc enumeraţi în Figura 30-3 prezintă adesea ca bariere în calea respectării recomandărilor terapeutice. Aceste bariere specifice sistemului şi specifice pacientului sunt discutate în secţiunile ulterioare ale acestui capitol.

Bariere în calea modificărilor stilului de viaţă

Pentru a fi eficient în încurajarea modificărilor stilului de viaţă, medicii şi alţi furnizori de servicii medicale trebuie să înţeleagă mai întâi factorii de risc şi barierele în calea respectării recomandărilor. Două categorii mari de bariere contribuie la o aderenţă slabă: bariere specifice sistemului (acces general, îngrijire medicală şi bariere de mediu) şi bariere specifice pacientului. Barierele specifice sistemului includ accesul inadecvat la alimente adecvate şi la facilităţi de exerciţii fizice din cauza costurilor ridicate, disponibilităţii scăzute sau lipsei de transport către magazinele alimentare şi facilităţile de agrement comunitare. Accesul redus la instituţiile de îngrijire a sănătăţii şi furnizorii de servicii medicale pentru evaluarea iniţială şi gestionarea continuă a hipertensiunii arteriale, precum şi cunoştinţele limitate ale medicului şi altor furnizori de asistenţă medicală cu privire la recomandările privind stilul de viaţă, inclusiv abordările practice pentru aderarea la recomandări, sunt alte bariere ale sistemului. Factorii de mediu, cum ar fi clima şi cartierele nesigure, contribuie, de asemenea, la o aderenţă slabă.

Barierele specifice pacientului includ cunoştinţele limitate ale pacientului cu privire la boala acestuia şi importanţa modificărilor stilului de viaţă în gestionarea hipertensiunii arteriale şi lipsa motivaţiei de a schimba comportamentele. Alte bariere specifice pacientului sunt bolile, cum ar fi artrita sau bolile pulmonare, care pot scădea calitatea vieţii, pot duce la limitări semnificative ale capacităţii de a se angaja într-un anumit regim de exerciţii şi pot creşte complexitatea tratamentului. Uneori, mediul cultural şi religios al pacientului nu susţine schimbări în alegerile alimentare şi creşterea activităţii fizice. Aceste bariere, singure sau în combinaţie, pot declanşa utilizarea de către pacient a terapiilor neconvenţionale sau alternative şi pot afecta negativ aderarea pacientului la modificările stilului de viaţă. O mai bună înţelegere a acestor bariere şi a relevanţei lor pentru un anumit pacient este importantă în consilierea pacientului cu privire la abordările practice ale schimbării comportamentului.

Abordări pentru creşterea gradului de adoptare a modificărilor stilului de viaţă

În depășirea barierelor în calea modificărilor stilului de viață, sunt două strategii generale pentru gestionarea TA ridicată și a complicațiilor acesteia.

util: o strategie bazată pe sistem, bazată pe populație și o strategie orientată către pacient, orientată către cei cu hipertensiune arterială evidentă. Abordarea bazată pe populație, condusă de sistem, se străduiește să realizeze o schimbare în jos a distribuției TA în populația generală. Câteva exemple ale acestei abordări includ furnizarea de acces facil la opțiuni de viață mai sănătoase pentru populația generală prin scăderea conținutului de sodiu, grăsimi saturate sau densității calorice din alimentele procesate, îmbogățirea alimentelor cu minerale precum potasiul și oferirea de oportunități sigure și convenabile pentru exerciții fizice în școli și comunități.2,32.

Întâlnirea clinică oferă o oportunitate de a implementa abordarea orientată către pacient. În acest cadru, furnizorii au șansa de a explora barierele specifice pacientului în calea aderării și de a adapta recomandări pentru fiecare pacient. Sfatul, în sine, nu este eficient. O cheie pentru influențarea modificării stilului de viață este evaluarea gradului de pregătire a pacienților de a se schimba și potrivirea interacțiunii cu disponibilitatea pacienților de a adopta un stil de viață sănătos.

Pregătirea pentru Schimbare

Evaluarea gradului de pregătire a pacientului pentru schimbare se bazează, în parte, pe etapele schimbării introduse de Prochaska și Velicer.37 Utilizând aceste etape, pacienții sunt clasificați ca „gata" să urmeze recomandările privind stilul de viață, după cum urmează:

Etapa de precontemplare Etapa de contemplare Etapa de pregătire Etapa de acțiune Etapa de întreținere

Pornind de la strategii de interviu motivațional38, Comitetul de Diseminare ALLHAT a sugerat medicilor să folosească acronimul „PICM" în abordarea pacienților cu privire la recomandările privind stilul de viață: Permisiune: cereți permisiunea pacientului să vorbească despre schimbările stilului de viață; Interes: evaluarea gradului de pregătire a pacientului pentru schimbare — cât de interesat este pacientul să adopte modificări ale stilului de viață pe o scară de la 1 la 10? (cu un scor mai mare indicând un interes mai mare); Încredere: întrebați cât de sigur este pacientul că poate gestiona comportamentul; Potrivire: potriviți mesajul furnizorului de asistență medicală cu interesul și încrederea pacientului.39 În cadrul clinic, dacă un pacient afirmă că nivelul său de interes pentru adoptarea modificărilor stilului de viață este 6, medicul ar trebui să procedeze în a obține declarații de modificare, cum ar fi „Sunteți un 6, de ce nu sunteți un 2 sau 3? Ce ar fi nevoie pentru a fi un 7 sau 8?" Dacă un pacient își exprimă un interes scăzut pentru schimbarea comportamentelor, medicul ar trebui să-l întrebe pe pacient: „Ați fi dispus să mă ascultați de ce vreau să vă schimbați?" Dacă pacientul își exprimă încredere scăzută în capacitatea sa de a adopta și de a menține schimbarea, medicul ar trebui să întrebe: „Ați fi dispus să vă monitorizați activitatea sau dieta, să vă gândiți la un plan și să mă vizitați din nou în acest sens?" În consilierea unui pacient cu privire la modificarea stilului de viață, este important

să ne amintim că pregătirea pacientului pentru schimbarea unui comportament (de exemplu, reducerea aportului caloric) poate să nu fie aceeaşi pentru un alt comportament (de exemplu, creşterea activităţii fizice). De asemenea, pot exista diferenţe, în funcţie de schimbarea de comportament dorită, de disponibilitatea pacientului de a se schimba şi de interesul de a comunica cu furnizorii de servicii medicale despre schimbare. În Figura 30-4, disponibilitatea pentru schimbare pentru activitatea fizică şi 3 practici alimentare este prezentată pentru 59 de pacienţi adulţi din minorităţi din 1 din 3 centre de sănătate comunitare.40 În acest studiu, disponibilitatea pentru schimbare şi

Modificări ale stilului de viaţă (n=59)

Figura 30-4 Stadiul de pregătire prin modificarea stilului de viaţă. (Modificat de la Taylor WC, Hepworth JT, Lees E, et al: Pregătirea de a schimba activitatea fizică şi practicile alimentare şi disponibilitatea de a consulta furnizorii de servicii medicale. Health Res Policy Systems 2004; 2:2.)

interesul de a vorbi cu furnizorii de servicii medicale au fost dimensiuni separate. Pregătirea pentru schimbare şi interesul pentru comunicarea cu furnizorii de servicii medicale au fost semnificativ legate de activitatea fizică, dar nu şi de practicile alimentare. Pacienţii care erau pregătiţi pentru schimbare sau implicaţi activ în activitate fizică au fost semnificativ mai interesaţi să discute despre activitatea fizică decât cei clasificaţi ca nepregătiţi să crească activitatea fizică (P = 0,05).40 Cu toate acestea, scopul este de a muta pacienţii de-a lungul unui continuum de schimbare; Mişcarea către pregătirea pentru schimbare este un pas cheie către adoptarea cu succes a unui stil de viaţă mai sănătos.

Sfaturi pentru succes în adoptare

eu eu w

Practici alimentare mai sănătoase

O modalitate de a stimula interesul şi încrederea pacientului în adoptarea unor practici alimentare mai sănătoase este de a oferi linii directoare simple pentru a face alegeri mai bune care pot fi uşor integrate în rutina sa. Înţelegerea conţinutului nutriţional al alimentelor pe care le mănâncă este un prim pas important în alegerea alimentelor care au un conţinut mai scăzut de sodiu, grăsimi şi calorii şi mai bogate în minerale, cum ar fi potasiu şi calciu. Citirea etichetelor de pe produsele alimentare şi corelarea conţinutului nutriţional cu recomandările privind stilul de viaţă înainte de cumpărarea produselor ajută la aderenţă. Sunt disponibile alimente care au un conţinut scăzut de sodiu şi grăsimi; totuşi, pacientul ar trebui să realizeze că termenii cu conţinut scăzut de grăsimi şi fără grăsimi nu sunt sinonimi şi nici termenii cu conţinut scăzut de sodiu şi fără sodiu (Tabelele 30-5 şi 30-6). În plus, pacienţii ar trebui să fie conştienţi de mărimea porţiei atunci când caută

conţinutul caloric al alimentelor pe care le cumpără. De exemplu, caloriile pe porţie ale majorităţii cerealelor sunt de aproximativ 110; totuşi, pentru cerealele A mărimea porţiei este de 4 cani, iar pentru cerealele B dimensiunea porţiei este de 1 cană. Pacientul poate fi surprins că 1 cană de cereale A la micul dejun ar duce la consumul lui de 440 de calorii! Alegerea gustărilor, cum ar fi bananele proaspete, roşiile, cartofii dulci şi legumele cu frunze verzi, care sunt bogate în potasiu, poate creşte aderarea la recomandarea de suplimentare cu potasiu.

Pacienţii trebuie încurajaţi să treacă de la procesate (de exemplu, alimente conservate, mese TV) la cele neprocesate (de exemplu, proaspete sau

Tabelul 30-5 Limbajul etichetei pentru grăsime

Fără grăsimi <0,5 g per porţie

Grăsimi cu conţinut scăzut de grăsimi <1 g per porţie

Cu conţinut scăzut de grăsimi <3 g per porţie

Cu conţinut redus de grăsimi Cu cel puţin 25% mai puţine grăsimi decât cele obişnuite

versiune

Uşoară în grăsimi O jumătate din grăsime în comparaţie cu

versiune obisnuita

Tabelul 30-6 Limbajul etichetei pentru sodiu

alimente proaspete congelate). Procesarea alimentelor are un efect dramatic asupra conţinutului alimentar al nutrienţilor minerali. De exemplu, conţinutul de sodiu din mazărea conservată procesată (23,6 mmol/100 g) este mult mai mare decât conţinutul corespunzător din mazărea proaspătă sau proaspăt congelată (0,1 mmol/100 g). În schimb, conţinutul de potasiu din mazărea proaspătă sau proaspăt congelată (8,1 mmol/100 g) este mult mai mare decât conţinutul corespunzător din mazărea conservată (2,5 mmol/100 g). Un pacient ar trebui să ţină un jurnal simplu al alimentelor şi băuturilor pe care le-a consumat de-a lungul unei perioade de timp. Aceste jurnale oferă un feedback valoros pacientului şi oferă informaţii importante furnizorului de servicii medicale. De exemplu, un pacient poate aduce un jurnal de alimente şi băuturi consumate pe o perioadă de 2 săptămâni. Din examinarea informaţiilor, poate fi evident că pacientul bea şase băuturi sifonoase de 12 oz (nu băuturi dietetice) pe zi. Aceste informaţii ar putea determina o conversaţie cu pacientul cu privire la conţinutul de zahăr şi calorii al băuturilor suc şi beneficiile trecerii la apă sau alte băuturi cu conţinut scăzut de calorii. Unii pacienţi pot beneficia de înregistrarea unui jurnal alimentar mai detaliat care vizează identificarea conţinutului de calorii, sodiu şi potasiu al produselor.

Pentru pacienţii supraponderali sau obezi, mai multe recomandări îi pot ajuta în dorinţa de a-şi reduce aportul de calorii. Pacienţii îşi pot limita consumul de alimente grase citind etichetele şi alegând opţiuni fără grăsimi, cu conţinut scăzut de grăsimi şi cu conţinut scăzut de calorii. Dacă pacienţii mănâncă frecvent în oraş, pot fi solicitate modificări în prepararea alimentelor, cum ar fi trecerea de la carnea prăjită la carnea la grătar şi solicitarea de legume la abur în locul cartofilor prăjiţi sau copţi. Trebuie evitate alimentele şi băuturile cu conţinut ridicat de zahăr. Pacienţii pot reduce dimensiunea porţiilor treptat şi pot rezista impulsului de a „superdimensiona" comenzile de alimente. Fructele şi legumele proaspete pot fi folosite pentru a înlocui gustările cu conţinut mai ridicat de calorii, cum ar fi chipsurile şi prăjiturile. Pacienţii care caută diete structurate pot adopta planuri de masă precum planul de dietă DASH (http://www.nih.gov/news/pr/apr97/Dash.htm (accesat la 13 septembrie 2006).

Sunt disponibile, de asemenea, sfaturi pentru succes în reducerea aportului de sodiu alimentar. Pacienţii trebuie încurajaţi să cumpere alimente proaspete sau proaspăt congelate. În plus, pacienţii ar trebui să citească cu atenţie etichetele alimentelor şi să aleagă opţiuni cu conţinut redus de sare sau fără sare adăugată. Alimentele curate şi murate, precum şi utilizarea condimentelor ar trebui limitate. În loc să folosească sare, pacienţii îşi pot condimenta mâncarea cu condimente. Dacă este posibil, pacientul trebuie să evite sau cel puţin să limiteze utilizarea salinelor. La restaurante, persoanele care doresc să reducă conţinutul de sodiu ar trebui să solicite modificări în prepararea alimentelor, cum ar fi sosul sau sosul pentru salată aşezat pe partea laterală a farfurii de servire.

Sfaturi pentru succes în creşterea activităţii fizice

Angajarea într-un program regulat de exerciţii poate fi cea mai bună modalitate de a creşte şi de a menţine activitatea fizică timp de cel puţin 30 de minute în majoritatea zilelor (de obicei 5) ale săptămânii. Pacienţii pot dori să folosească o casetă video de exerciţii la domiciliu în mod regulat timp de 30 de minute pe zi, timp de cel puţin 5 zile pe săptămână, să participe la un program de înot timp de 114 ore pe zi, cel puţin 4 zile pe săptămână, la centrul lor de agrement comunitar, să plănuiască să meargă timp de 1 oră cel puţin 3 zile pe săptămână sau să joace tenis timp de 2 ore la două zile. Pacienţii care aleg un plan care are obiective realiste, se încadrează în programul lor şi care este potrivit pentru bugetele lor au şanse mai mari să adere la program. Pe lângă înscrierea într-un program formal de exerciţii, există multe alte abordări practice care pot fi încorporate în rutina zilnică a unei persoane: folosirea scărilor în loc de lift pentru a urca sau a coborî unul sau două etaje, parcare mai departe de intrările în clădiri pentru a creşte mersul pe jos şi ridicarea pentru a schimba canalul de televiziune în loc să foloseşti telecomanda.

Sfaturi generale pentru adoptare

Stiluri de viaţă mai sănătoase

Alte sfaturi pentru adoptarea unui stil de viaţă mai sănătos includ aranjarea pentru sprijin social şi o revizuire periodică a progresului cu un consilier bine informat. Angajarea unui

membru al familiei sau a unui prieten în efortul de a adopta un stil de viaţă mai sănătos este adesea de mare beneficiu. Consilierii instruiţi în tehnici de schimbare a comportamentului oferă o perspectivă valoroasă asupra strategiilor specifice pacientului pentru modificarea stilului de viaţă. Pe măsură ce mai mulţi indivizi doresc opţiuni alimentare sănătoase şi abordări practice pentru creşterea activităţii fizice, cererea şi, în cele din urmă, oferta de oportunităţi pentru populaţia generală de a atinge acest obiectiv creşte. Acest lucru creează feedback continuu între abordările populaţiei bazate pe sistem şi abordările orientate către pacient. Sperăm că, pe măsură ce mai mulţi oameni adoptă stiluri de viaţă mai sănătoase, cererea şi oferta de alimente cu conţinut scăzut de grăsimi la preţuri accesibile, opţiuni cu conţinut scăzut de carbohidraţi şi fructe şi legume proaspete/proaspăt congelate pentru populaţia generală va creşte.

CONCLUZIE

În acest capitol am discutat despre evaluarea iniţială şi abordarea pacientului cu hipertensiune arterială. După finalizarea evaluării iniţiale a pacientului, trebuie luate decizii cu privire la alegerea terapiei. Algoritmul JNC 7 poate servi drept ghid pentru majoritatea pacienţilor. Pentru cei care necesită tratament farmacologic, recomandăm mai întâi identificarea oricăror indicaţii convingătoare (de exemplu, insuficienţă cardiacă, post-infarct miocardic) care pot determina alegerea medicamentului antihipertensiv. Dacă nu există nicio indicaţie convingătoare, atunci tratamentul se bazează pe stadiul de hipertensiune arterială.

Toţi pacienţii ar trebui să aibă iniţiate şi menţinute modificările stilului de viaţă care sunt discutate în acest capitol. S-a demonstrat că modificările stilului de viaţă, cum ar fi scăderea în greutate, creşterea activităţii fizice şi schimbările dietetice la indivizi, îmbunătăţesc controlul TA. Adoptarea la timp a acestor modificări poate reduce complicaţiile acestei boli şi poate întrerupe ciclul costisitor al acestei boli cronice predominante. Pe măsură ce mai mulţi pacienţi integrează alegeri mai sănătoase în rutina lor zilnică, cu atât este mai probabil să obţinem rate mai bune de control al TA în ansamblu, aducându-ne mai aproape de obiectivul Healthy People 2010.

Referinţe

Fields LE, Burt VL, Cutler JA, şi colab.: Povara hipertensiunii adulte în Statele Unite 1999 până în 2000: un val în creştere. Hipertensiune arterială 2004;44:398-404.

chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab., pentru Comitetul naţional de coordonare a presiunii arteriale: al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale (JNC 7-Versiune completă). Hipertensiune arterială 2003; 42:1206-52.

Pedelty L, Gorelick PB: Managementul cronic al tensiunii arteriale după accident vascular cerebral. Hipertensiune arterială 2004;44:1-5.

Preston RA, Baltodano NM, Cienki Jet al: Prezentarea clinică şi tratamentul acut al pacienţilor cu hipertensiune arterială severă necontrolată: Rezultatele unui spital didactic public. J Human Hypertens 1999;13:249-55.

Dhillon S, Chung S, Fargher T, et al: Apneea în somn, hipertensiunea arterială şi efectele presiunii pozitive continue a căilor respiratorii. Am J Hypertens 2005;18:594-600.

Steptoe A, Willemsen G: Influenţa controlului scăzut al locului de muncă asupra tensiunii arteriale ambulatorii şi a stresului perceput în timpul zilei de lucru la bărbaţi şi femei din cohorta Whitehall II. J Hypertens 2004;22:915-20.

Schillaci G, Pirro M, Vaudo G şi colab.: Sindromul metabolic este asociat cu rigiditatea aortică în hipertensiunea esenţială netratată. Hipertensiune arterială 2005;45:1078-82.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ şi colab: Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni şi animale de experiment. Partea 1: Măsurarea tensiunii arteriale la om.

O declaraţie pentru profesioniştii de la Subcomitetul de educaţie profesională şi publică al Consiliului Asociaţiei Americane a Inimii pentru cercetarea tensiunii arteriale ridicate. Hipertensiune arterială 2005;45:142-61.

Materson BJ: Diferenţele de tensiune arterială între braţe. J Hypertens 2004;22:2267-8.

Pickering TG, Coats A, Mallion JM şi colab.: Monitorizarea tensiunii arteriale. Grupul de lucru V: Hipertensiune cu haină albă. Blood Press Monitor 1999;4:333-41.

Stergiou G, Mengden T, Padfield PL, et al: Auto-monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu. BMJ 2004;329:871-2.

Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, et al: În practica clinică, hipertensiunea mascata este la fel de comună ca şi hipertensiunea clinică izolată: predominanţa la bărbaţii mai tineri. Am J Hypertens 2005;18:589-93.

Wong TY, Mitchell P: Retinopatie hipertensivă. N Engl J Med 2004;351:2310-7.

Prisant LM, Herman W: Blocantul canalelor de calciu a indus creşterea excesivă a gingiilor. J Clin Hypertens 2002;4:310-1.

Simon N, Franklin SS, Bleifer KH, et al: Caracteristicile clinice ale hipertensiunii renovasculare. JAMA 1972;220:1209-18.

Ghose RR, Harindra V: retenţie cronică de urină nerecunoscută de înaltă presiune care se prezintă cu hipertensiune arterială sistemică BMJ 1989;298:1626-8.

Karalliedde J, Viberti G: Microalbuminurie şi risc cardiovascular. Am J Hypertens 2004;17:986-93.

Lin J, Knight EL, Hogan ML şi colab.: O comparaţie a ecuaţiilor de predicţie pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară la adulţii cu boală de rinichi. J Am Soc Nephrol 2003;14:2573-80.

Viazzi F, Parodi D, Leoncini G şi colab.: Acid uric seric şi lezarea organelor ţintă în hipertensiunea primară. Hipertensiune arterială 2005; 45:991-6.

Hajjar I, Kotchen TA: Tendinţe în prevalenţă, conştientizare, tratament şi control al hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. JAMA 2003;290:199-206.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Oameni sănătoşi 2010, ed. a 2-a. Cu Înţelegerea şi Îmbunătăţirea Sănătăţii şi Obiective pentru Îmbunătăţirea Sănătăţii. 2 voi. Washington DC, Imprimeria Guvernului SUA, noiembrie 2000.

Last JM, Wallace RB (eds): Public Health and Prevention Medicine, 13th ed. East Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1992.

Grupul de cercetare colaborativ Trials of Hypertension Prevention: Efectele intervenţiei de scădere în greutate şi de reducere a sodiului asupra tensiunii arteriale şi incidenţei hipertensiunii arteriale la persoanele supraponderale cu tensiune arterială normală ridicată. Arch Intern Med 1997;157:657-67.

He J, Whelton PK, Appel LJ, et al: Efectele pe termen lung ale pierderii în greutate şi reducerii sodiului alimentar asupra incidenţei hipertensiunii. Hipertensiune arterială 2000;35:544-9.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM şi colab., pentru Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium: Efectele asupra tensiunii arteriale ale dietei reduse de sodiu şi dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). N Engl J Med 2001;344:3-10.

Vollmer WM, Sacks FM, Ard J şi colab.: Efectele dietei şi ale aportului de sodiu asupra tensiunii arteriale. Ann Intern Med 2001;135:1019-28.

Chobanian AV, Hill M: National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: O revizuire critică a dovezilor ştiinţifice actuale. Hipertensiune arterială 2000; 35:858-63.

Kelley GA, Kelley KS: Exerciţii de rezistenţă progresivă şi tensiune arterială în repaus. Hipertensiune arterială 2000;35:838-43.

Whelton SP, Chin A, Xin X, He J: Efectele exerciţiilor aerobice asupra tensiunii arteriale. Ann Intern Med 2002;136:493-503.

Xin X, He J, Frontini MG şi colab: Efectele reducerii alcoolului asupra tensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2001;38:1112-7.

Whelton PK, He J, Cutler JA, et al: Efectele potasiului oral asupra tensiunii arteriale: Meta-analiză a studiilor clinice controlate randomizate. JAMA 1997;277:1624-32.

Whelton PK, He J, Appel LJ, et al: Prevenirea primară a hipertensiunii arteriale: consultanţă clinică şi de sănătate publică de la Programul naţional de educaţie pentru hipertensiune arterială. JAMA 2002;288:1882-88.

Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE: Răspunsul tensiunii arteriale la modificările aportului de sodiu şi potasiu: o analiză de metaregresie a studiilor randomizate. J Hum Hypertens 2003;17:471-80.

Panel privind aporturile de referinţă dietetice pentru electroliţi şi apă: aporturile de referinţă alimentare pentru apă, potasiu, sodiu, clorură şi sulfat. Institutul de Medicină al Academiilor Naţionale, Washington, DC, National Academies Press, 2005.

Appel LJ, Brand MW, Daniels SR, et al: Abordări dietetice pentru prevenirea şi tratarea hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 47:296, 2006.

Krousel-Wood MA, Thomas S, Muntner P, et al: Aderenţa la medicamente: un factor cheie în atingerea controlului tensiunii arteriale şi a rezultatelor clinice bune la pacienţii hipertensivi. Curr Opin Cardiol 2004;19:357-62.

Prochaska JO, Velicer WF: Modelul transteoretic al schimbării comportamentului de sănătate. Am J Health Promotion 1997;12:38-48.

Miller WR, Rollnick S: Motivational Interviewing: Preparing People for Change, Ed. a doua, New York, Guilford Press, 2002.

Pressel S, Davis B, Bartholomew LK, şi colab.: Diseminarea rezultatelor studiilor clinice: Studiu de caz din Studiul Antihipertensiv şi de reducere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). Prezentat la cea de-a 26-a reuniune anuală a Societăţii pentru studii clinice, Portland, Ore, mai 2005.

Taylor WC, Hepworth JT, Lees E, et al: Disponibilitatea de a schimba activitatea fizică şi practicile alimentare şi disponibilitatea de a consulta furnizorii de asistenţă medicală. Health Res Policy Systems 2004;2:2.

Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale

Domenic A. Sica şi Todd W. Gehr

CUPRINS CAPITOLUL

Orientări generale 578

Obiectivele tensiunii arteriale şi curba J 579

Clase de droguri: poziţionare şi consum 580

Consideraţii speciale 591

Alegerea medicamentelor: primul, al doilea şi dincolo de 594

Odată luată decizia de a începe terapia farmacologică antihipertensivă, apar câteva întrebări: Este o clasă de medicamente mai mult sau mai puţin adecvată decât alta în controlul tensiunii arteriale (TA) la diferite tipuri de pacienţi? Cât timp ar trebui să continue terapia cu un singur medicament înainte de a trece la o altă clasă terapeutică sau de a se adăuga un al doilea agent? Terapia nefarmacologică este încă indicată chiar şi atunci când terapia farmacologică a început? Poate un pacient să întrerupă vreodată în siguranţă medicamentele antihipertensive şi, dacă da, pentru cât timp?

Etiologia hipertensiunii arteriale de lungă durată este în general multifactorială şi slab apreciată la pacientul individual. Rareori o clasă de medicamente reuşeşte să normalizeze TA la mai mult de 50% dintre pacienţi.1 În plus, alegerea iniţială a unui medicament se bazează adesea pe motive neştiinţifice, experienţă anecdotică, preferinţă personală şi uneori intuiţie. O abordare orală a terapiei apare uneori de la reclame sau eforturi de promovare de succes, sau ambele, la furnizorii de servicii medicale şi, mai recent, la pacienţi.

Important este că o proporţie semnificativă de pacienţi care nu reuşesc să atingă obiectivul BP sunt suboptim de conformare.2 Astfel, problema controlului BP nu este la fel de simplă ca alegerea primului medicament corect sau a combinaţiei de medicamente. Există o nevoie critică pentru o abordare mai sofisticată a comportamentului de a lua medicamente din partea pacienţilor cu majoritatea bolilor cronice. Clinicianul atent, preocupat de optimizarea rezultatelor pentru pacienţi, aduce concentrare, abilităţi şi perseverenţă provocării de optimizare a aderării la o reţetă, precum şi diagnosticarea şi evaluarea adecvată a stării hipertensive. Acest capitol abordează multe dintre aceste probleme. Recomandările oferite în acest capitol ar trebui să fie adaptate vârstei, sexului, rasei, obiceiului corpului şi locaţiei geografice ale pacientului.3

GHIDURI GENERALE

Stratificarea şi tratarea riscurilor

Majoritatea ghidurilor clinice actuale se concentrează în primul rând pe gestionarea factorilor individuali de risc cardiovascular, cum ar fi TA crescută, hipercolesterolemia sau diabetul. O abordare clinică mai adecvată pentru reducerea riscului de boli cardiovasculare (CVD) s-ar baza pe o evaluare completă a profilului de risc şi pe o stratificare precisă a riscului global (absolut) la pacienţii individuali. Riscul global poate fi utilizat în mod logic ca principalul determinant al cui trebuie tratat, cum să tratăm şi cât de mult să tratăm. Astfel, în unele situaţii, pacienţii cu risc scăzut, cu valori ale tensiunii arteriale uşor crescute, nu ar fi recomandaţi pentru tratament cu medicamente antihipertensive, în timp ce alţii cu risc crescut, dar cu TA mai scăzută ar deveni candidaţi pentru tratament4.

Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu

Măsurarea convenţională a TA la birou oferă valori mai mari ale TA decât citirile la domiciliu, în special pentru TA sistolică. Monitorizarea TA la domiciliu oferă un număr mare de citiri şi, astfel, se adaugă la precizia determinării TA la un anumit pacient în timp.7-8 Monitorizarea TA la domiciliu este utilă pentru urmărirea pe termen lung a pacienţilor cu hipertensiune de haină albă (HCH) şi evaluarea eficacităţii tratamentului la pacienţii cu hipertensiune arterială susţinută.7-9 Barierele tehnice, economice şi comportamentale au împiedicat utilizarea monitorizării la domiciliu în clinică. Două evoluţii tehnologice, monitoare low-cost cu memorie şi sisteme de transmitere telefonică a citirilor, sunt de natură să depăşească aceste bariere. Astfel de progrese tehnologice sunt importante deoarece mulţi pacienţi vor omite sau vor fabrica citiri la domiciliu10; astfel, sunt recomandate dispozitivele care au memorie sau tipăriri ale citirilor.

Numărul de vizite la clinică poate fi redus cu monitorizarea TA la domiciliu, făcându-l un mijloc potenţial rentabil pentru gestionarea pacienţilor hipertensivi. Studiile au arătat că ajustarea tratamentului antihipertensiv bazat pe măsurătorile TA la domiciliu în loc de citirile TA la birou duce la un tratament medicamentos mai puţin intensiv. În schimb, aceste studii arată că monitorizarea TA la domiciliu are ca rezultat costuri marginal mai mici şi un control mai slab al TA, împreună cu nici un câştig în starea generală de bine sau regresia masei ventriculare stângi.9 Astfel, monitorizarea TA la domiciliu necesită o validare suplimentară, iar încrederea exclusivă pe citirile automonitorizate nu este recomandată pe scară largă.

Comparaţie între droguri

Eficacitatea în studiile de grup

Alegerea de către medic a unui medicament pentru tratarea hipertensiunii arteriale se bazează cel mai adesea pe percepţia eficacităţii acestuia în scăderea TA şi pe probabilitatea unor efecte secundare care limitează complianţa. De fapt, eficacitatea nu diferă semnificativ între clasele de medicamente disponibile.11-12 În plus, dozele iniţiale recomandate şi formulările cu eliberare susţinută ale majorităţii medicamentelor împiedică scăderea TA prea mult sau prea rapidă, reducând astfel riscul de reacţii adverse legate de hipotensiune

arterială. Majoritatea medicamentelor orale sunt concepute pentru a scădea TA cu 10% până la 15% la majoritatea pacienţilor cu hipertensiune arterială în stadiul 1 sau 2 şi pentru a avea o eficacitate similară. Studiile comparative cu mai multe medicamente, cum ar fi Studiul Tratamentul Hipertensiunii Uşoare (TOMHS), în care au fost comparate cinci medicamente (clortalidonă, acebutolol, doxazosin, amlodipină şi enalapril), au arătat un răspuns de scădere a TA pe o perioadă de 4 ani, care a fost aproape egal între medicamentele testate.12

În ciuda eficacităţii comparabile între clasele de agenţi antihipertensivi, răspunsurile individuale ale pacientului pot varia considerabil, o parte din variabilitate fiind legată de determinanţii specifici pacientului, cum ar fi rasa şi vârsta. De exemplu, în Studiul Cooperativ al Administraţiei Veteranilor, la 1292 de pacienţi li s-au administrat aleatoriu medicamente dintr-una din şase clase de medicamente antihipertensive (atenolol, captopril, clonidină, diltiazem, prazosin sau hidroclorotiazidă [HCTZ]). Blocantul canalelor de calciu (CCB) diltiazem, inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), captopril şi [l-blocantul atenolol au funcţionat cel mai bine la negri, bărbaţii albi tineri şi, respectiv, bărbaţii albi mai în vârstă.

Importanţa captării datelor privind obiectivele finale pentru medicamentele antihipertensive individuale nu poate fi subliniată prea mult. De exemplu, o analiză a studiului Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) a arătat că, în ciuda reducerii efective a tensiunii arteriale atât prin clortalidonă, cât şi prin doxazosin, utilizarea doxazozinei a fost urmată de o rată de două ori mai mare a evenimentelor cardiovasculare, în primul rând sub forma unor episoade mai frecvente de insuficienţă cardiacă (IC).

Efectul de reducere a TA al unui medicament antihipertensiv este important doar în măsura în care marchează scăderi ale ratelor de morbiditate şi mortalitate. Astfel de date hard endpoint sunt disponibile pentru diuretice; inhibitori ai ECA; CCB-uri; şi, într-o măsură mai mică, Ş-blocante.14-15 O prezentare generală a studiilor controlate cu placebo ale inhibitorilor ECA au arătat că, cu doar o reducere modestă a TA, aceşti agenţi au scăzut riscul de accident vascular cerebral, boală coronariană şi evenimente majore de BCV cu 20% până la 30% în rândul pacienţilor cu risc ridicat selectaţi pe baza unor analize similare de BCV sau de control placebo. cu CCB au arătat că aceşti agenţi au redus riscurile de accident vascular cerebral şi evenimente cardiovasculare majore cu 30% până la 40%. De asemenea, s-a demonstrat că evenimentele cardiovasculare majore totale sunt reduse într-o măsură comparabilă la persoanele cu şi fără diabet prin regimuri bazate pe inhibitori ai ECA, CCB, blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA) şi diuretice/ blocante Ş; astfel, tratamentul cu orice regim utilizat în mod obişnuit reduce riscul de evenimente cardiovasculare majore totale, cu reduceri mai mari ale TA producând reduceri mai mari ale riscului.15

Nevoie de acoperire 24 de ore

Cel mai bun rezultat pe termen lung pentru pacienţii hipertensivi este observat atunci când terapia antihipertensivă controlează eficient TA pe parcursul unui ciclu de tratament de 24 de ore.16-17 Monitorizarea TA la domiciliu, mai degrabă decât citirile la birou, este necesară pentru a măsura calitatea non-stop a controlului TA. care omite o doză de medicament cel puţin o dată pe săptămână.18 Mai multe medicamente cu acţiune prelungită, cum ar fi amlodipina CCB, inhibitorul ECA trandolapril şi candesartanul ARB, pot menţine efectul continuu în ciuda unei doze de medicament omisă.19-20

Cu toate acestea, multe medicamente antihipertensive oferă o acoperire reală a TA de 24 de ore numai cu doze de două ori pe zi. Eşecul unui compus de a reduce constant TA în 24 de ore poate fi legat de problemele timpului de înjumătăţire al medicamentului, factori biologici care dictează dacă un pacient este un răspuns total sau parţial, consideraţii privind formularea medicamentului sau o combinaţie a acestor factori. Important este că eşecul de a menţine efectul complet timp de 24 de ore poate expune pacientul la totalitatea greutăţii creşterii tensiunii arteriale de dimineaţa devreme a zilei următoare şi la riscul asociat al unui eveniment ischemic de dimineaţă devreme.21

Formularea medicamentoasă administrată este un aspect important în obţinerea controlului tensiunii arteriale dimineaţa devreme, în special atunci când se ia în considerare dozarea pe timp de noapte. Dozarea medicamentelor pe timp de noapte ar trebui să ia în considerare doi factori: În primul rând, efectul maxim al medicamentului coincide cu scăderea naturală nocturnă a TA, crescând potenţial riscul de evenimente ischemice nocturne?22-23 În al doilea rând, este încă prezent suficient efect al medicamentului la trezire pentru a combate eficient creşterea tensiunii arteriale matinale? Formulările tradiţionale antihipertensive vor acoperi în majoritatea cazurilor creşterea tensiunii arteriale de dimineaţă, dar numai în detrimentul unei scăderi excesive a TA la mijlocul nopţii. Această problemă poate fi rezolvată cu o nouă tehnologie a compusului cu eliberare întârziată şi susţinută, care oferă niveluri maxime de medicament pentru a coincide cu creşterea tensiunii arteriale de dimineaţă, nu cu scăderea TA legată de somn.24

OBIECTIVELE TENSIUNII ARTERIALE ŞI CURBA J

sechele ale hipertensiunii arteriale, care pot fi evidentiate prin tratament.30-31 În astfel de cazuri predispuse la infarct miocardic ar fi de înţeles să nu se aducă TA diastolică sub 80s mm Hg. Practic, dacă TA sistolică este controlată la mai puţin de 130 mm Hg, există un beneficiu marginal şi chiar un potenţial de risc în reducerea TA diastolică la mai puţin de 80 până la 85 mm Hg.

Trebuie să scădeţi treptat tensiunea arterială

Experţii recomandă adesea ca TA să fie adusă la obiectiv treptat pentru a evita reducerile bruşte şi poate excesive ale fluxului sanguin cerebral sau coronarian. Rata de reducere a TA este rareori o problemă la pacientul tânăr hipertensiv, dar la pacientul mai în vârstă cu hipertensiune arterială de lungă durată, reducerea rapidă a TA poate fi slab tolerată din cauza capacităţii de autoreglare cerebrale sau coronariene diminuate. Acesta este în special

cazul pacientului vârstnic hipertensiv, la care limitele normale ale autoreglării cerebrale se încadrează în jurul unei valori medii de 100 până la 110 mm Hg. Preocuparea cu privire la o scădere „excesivă" a TA la vârstnici sau la pacientul vulnerabil nu ar trebui, totuşi, să împiedice încercarea de a atinge obiectivele recomandate de TA într-un timp relativ scurt (săptămâni, mai degrabă decât luni), deoarece realizarea unui control rapid al TA oferă beneficii semnificative pentru pacientul hipertensiv care prezintă risc cardiovascular ridicat.32

Alegerea medicamentelor

Multe opţiuni de medicamente sunt disponibile pentru managementul farmacologic al hipertensiunii arteriale. Abordarea actuală, recomandată de JNC 7, sugerează că un diuretic de tip tiazidic să fie primul medicament utilizat la majoritatea hipertensivilor de stadiul 1, dar că un inhibitor ECA, un ARA, un blocant P şi CCB sunt alternative acceptabile.5 Alegerea unui antihipertensiv de început ar trebui să se bazeze pe caracteristicile pacientului – în special, prezenţa bolilor concomitente.

Caracteristicile individuale ale unui pacient pot influenţa răspunsul său BP.11 Un bărbat de culoare mai în vârstă, supraponderal, va răspunde probabil mai bine la monoterapie cu diuretice sau CCB decât la un P-blocant sau un inhibitor ECA. În general, negrii hipertensivi răspund mai bine la diuretice sau CCB decât la P-blocante, inhibitori ECA sau ARB. Bătrânii răspund la fel de bine la majoritatea claselor de medicamente, cu posibila excepţie a P-blocantelor.33-35 Femeile şi bărbaţii răspund la fel de bine la majoritatea claselor de medicamente, cu posibila excepţie a CCB, care produc reduceri mai mari ale TA la femei decât la bărbaţi.

Prezenţa afecţiunilor medicale concomitente se referă la modul în care este tratată hipertensiunea arterială. De exemplu, un pacient hipertensiv cu angină pectorală poate beneficia de două ori fie de un P-blocant, fie de un CCB. În plus, ambele clase pot fi utile ca profilaxie a durerilor de cap la pacienţii hipertensivi cu migrene. O alegere logică la un bărbat în vârstă cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) şi hipertensiune arterială dificil de tratat ar fi o a-blocante, deoarece blocantele a atenuează simptomatologia HBP şi sunt medicamente valoroase suplimentare la regimurile antihipertensive cu mai multe medicamente. Un inhibitor ECA sau ARA ar fi o alegere potrivită la un pacient hipertensiv cu insuficienţă cardiacă (IC) sau proteinurie, deoarece aceşti agenţi reduc ratele de morbiditate şi mortalitate ale IC, precum şi excreţia urinară de proteine şi progresia bolii cronice de rinichi (IRC). stenoză arterială, tiazide în doză mare sau diuretice de ansă la pacienţii cu gută).

O abordare de îngrijire în trepte a tratamentului hipertensiunii implică adăugarea secvenţială de medicamente până la normalizarea TA. Abordarea de îngrijire în etape s-a bazat până acum în principal pe iniţierea terapiei fie cu un diuretic, fie cu un P-blocant. În ultimul timp, monoterapia cu P-blocante a căzut din favoarea.35 Inhibitorii ECA, ARB sau CCB sunt acum priviţi ca opţiuni acceptabile de terapie de primă etapă. Terapia de substituţie implică înlocuirea unei clase de medicamente antihipertensive cu alta şi este cea

mai adecvată dacă clasa de medicamente aleasă mai întâi fie nu scade TA, fie este asociată cu efecte adverse grave sau deranjante.

O abordare de substituţie a terapiei este cel mai bine aplicată pentru hipertensiunea arterială în stadiul 1, deoarece un singur medicament poate fi adesea suficient pentru controlul TA. În etapa 2 a hipertensiunii arteriale, terapia multimedicamentală este mai frecvent necesară. În această situaţie, chiar dacă primul medicament selectat are succes doar parţial în reducerea TA, nu este nevoie să înlocuiţi un alt medicament. Mai degrabă, adăugarea treptată a unui al doilea sau al treilea medicament la regimul de tratament este indicată deoarece ineficacitatea relativă a unui prim medicament poate fi compensată prin adăugarea unui al doilea medicament adecvat. Un al doilea medicament adecvat este de obicei unul care are un efect antihipertensiv aditiv la primul medicament ales sau reduce efectele adverse ale primului medicament sau ale ambelor. În acest scop, diverse ghiduri, cum ar fi JNC 7, susţin acum începerea a două medicamente antihipertensive diferite simultan dacă TA este cu 20/10 mm Hg peste obiectiv.5

CLASE DE DROGURI: POZIȚIONARE ȘI UTILIZARE

Diuretice: prima sau a doua linie

Diureticele de tip tiazidic sunt terapii primare şi adjuvante importante în tratamentul hipertensiunii arteriale. Ele sunt utile atunci când sunt administrate, chiar şi în doze mici de 6,25 mg de HCTZ, sub formă de terapie combinată cu doză fixă.37 Diureticele sunt promovate pe scară largă pentru controlul hipertensiunii arteriale, deoarece s-a demonstrat în numeroase studii clinice controlate că scad ratele de morbiditate şi mortalitate asociate hipertensiunii arteriale. 2003) al JNC al Programului Naţional de Educaţie pentru Hipertensiune.5

Efectul unui diuretic tiazidic asupra TA poate fi împărţit în trei faze succesive: acută, subacută şi cronică, care corespund unor perioade de 1 până la 2 săptămâni, câteva săptămâni şi, respectiv, câteva luni. În faza de răspuns „acută", efectul de scădere a TA al unui diuretic este cuplat cu o reducere a volumului lichidului extracelular (ECF) şi o scădere corespunzătoare a debitului cardiac. Răspunsul precoce (primele 2 până la 4 zile de tratament) la un diuretic de tip tiazidic, în cadrul unei diete „fără sare adăugată" (100 până la 150 mmol/zi), are ca rezultat o pierdere netă de Na+ de 100 până la 300 mmol, care se traduce printr-o scădere cu 1 până la 2 L a volumului şi proporţiilor ECF intravasculare similare, care provine din comparaţii intravasculare şi proporţii similare. Această modificare a volumului plasmatic poate stimula atât sistemul nervos simpatic, cât şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA).40-41.

Mai târziu, în cursul tratamentului, efectele diuretice tiazidice asupra volumului şi debitului cardiac scad în importanţă, deşi TA rămâne scăzută. În timpul fazei subacute a răspunsului la tratament (primele săptămâni), volumul plasmatic revine la puţin mai puţin decât nivelurile pretratament, în ciuda administrării continue a diureticului. Faza de răspuns subacut este o perioadă de tranziţie în care atât factorii de volum, cât şi factorii de

rezistenţă contribuie la reducerea TA. Efectul vasodepresor cronic al diureticelor de tip tiazidic este mai strâns legat de o reducere persistentă a rezistenţei periferice totale decât de reducerea volumului.42 Acest proces nu este atât de bine caracterizat pentru diureticele de ansă. În general, diureticele de ansă nu reduc TA, precum şi compuşii de tip tiazidic atunci când sunt administrate ca terapie cu un singur medicament, în special atunci când sunt administrate o dată pe zi. Diureticele de ansă îşi găsesc cea mai mare utilizare ca agenţi antihipertensivi atunci când pot normaliza stări clar definite, extinse de volum (Tabelele 31-1 şi 31-2).43

Relaţia doză-răspuns pentru reducerea tensiunii arteriale cu un diuretic de tip tiazidic, cum ar fi HCTZ, este plată la doze mai mari de 25 mg/zi.38,44 O mare parte din experienţa biochimică şi metabolică negativă cu diuretice a fost legată de dozele mari (100 până la 200 mg/zi de HCTZ) care au fost odată terapeutice. Efectele secundare negative din punct de vedere metabolic, cum ar fi hipopotasemia, hipomagnezemia, intoleranţa la glucoză şi hipercolesterolemia, sunt mai puţin frecvente în cazul terapiei cu diuretice în doze mici (de exemplu, 12,5 până la 25 mg HCTZ o dată pe zi).39

Dovezile puternice că diureticele sunt eficiente în prevenirea afectarii organelor ţintă şi a rezultatelor BCV, combinate cu tolerabilitatea lor excelentă la doze mici, susţin utilizarea lor ca terapie iniţială pentru persoanele cu hipertensiune arterială în stadiul 1 sau 2 şi fără dovezi de afectare a organelor ţintă. anomalii produse de terapia cu diuretice în doze mari. În schimb, s-a demonstrat că terapia cu diuretice în doze mici reduce riscul de boală coronariană.45

În stadiul 1 hipertensiv, diureticele tiazidice scad TA într-o măsură comparabilă cu majoritatea celorlalte clase de medicamente.11 Negrii şi vârstnicii răspund de obicei bine la diuretice, dar nu neapărat mai bine decât pacienţii nenegri sau mai tineri. Date de sprijin pentru utilizarea terapiei diuretice la vârstnici sunt disponibile din Programul de hipertensiune sistolica la vârstnici (SHEP)46 şi la negrii de la ALLHAT.47 În SHEP, clortalidona diuretică a controlat TA mai eficient decât [J-blocker atenolol46; de asemenea, în ALLHAT, un regim de tratament pe bază de clortalidonă a controlat eficient TA la negri hipertensivi.47 Formele de hipertensiune arterială sensibile la sare, ca la pacientul cu diabet sau insuficienţă renală, sau ambele, pot fi deosebit de sensibile la regimurile bazate pe diuretice. Diureticele sunt terapii adjuvante extrem de utile în situaţiile în care terapia antihipertensivă nondiuretică a dus la extinderea volumului extracelular.

Antagonişti ai receptorilor de aldosteron - a doua linie

Spironolactona antagonistului receptorului de aldosteron (ARA) conţine elemente ale moleculei de progesteron, iar utilizarea sa poate fi însoţită de efecte adverse progestogenice şi antiandrogenice, cum ar fi ginecomastie dureroasă şi alte efecte secundare sexuale. Eplerenona are o afinitate mult mai mică pentru receptorii de progesteron şi androgeni, rezultând o scădere de câteva ori a efectelor adverse progestogenice şi antiandrogenice.

Debutul de acţiune pentru spironolactonă este în mod caracteristic lent, cu un răspuns maxim la 48 de ore sau mai mult după prima doză. Acest lucru se poate referi la o cerinţă pentru câteva zile de dozare de spironolactonă pentru ca metaboliţii săi activi să atingă niveluri plasmatice/ţesutului la starea de echilibru. Spre deosebire de spironolactonă, nu au fost identificaţi metaboliţi activi pentru eplerenonă. Durata efectelor natriuretice şi antikaliuretice ale spironolactonei poate diferi: Efectul antikaliuretic persistă câteva zile după întreruperea spironolactonei, diferenţiând spironolactona de eplerenona ARA cu acţiune mai scurtă48.

Cea mai extinsă experienţă de tratament antihipertensiv cu ARA este cu spironolactonă. Spironolactona a fost utilizată cu sau fără un diuretic de tip tiazidic în tratament

Tabelul 31-1 Farmacologia diureticelor

Clasele disponibile

Diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă) Tip tiazidic (clortalidonă, indapamidă) Diuretice de ansă (furosemid, bumetanid, torsemid) Diuretice care economisesc potasiul (triamteren, amilorid, spironolactonă, eplerenonă)

Modul de acţiune

Natriureza precoce şi reducerea debitului cardiac Scăderea pe termen lung a rezistenţei vasculare periferice Majoritatea efectului antihipertensiv la doze mici

(de exemplu, <25 mg hidroclorotiazidă)

Blocarea receptorului de aldosteron (spironolactonă) şi a canalului epitelial de sodiu (amilorid şi triamteren)

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Diureticele de tip tiazidic sunt terapia de primă linie. Diureticele de ansă sunt antihipertensive eficiente atunci când pot corecta în mod specific extinderea volumului lichidului extracelular.

Forme de hipertensiune cu volum expandat nemarcate de edem.

Forme de hipertensiune arterială sensibile la sare.

Antagoniştii receptorilor de aldosteron sunt utili în formele de hipertensiune rezistente la tratament.

Contraindicaţii

Reacţiile anafilactice anterioare sau de tip Stevens-Johnson, sau ambele, la medicamentele de tip sulfa exclud utilizarea diureticelor de tip sulfa. Reacţiile mai puţin extreme nu sunt o contraindicaţie absolută.

Efecte secundare

De obicei dependent de doză

Creşterea pe termen scurt a colesterolului Creşterea diabetului cu debut nou Hipopotasemie, hipomagnezemie, hiponatremie (în principal cu diuretice tiazidice)

Hiperkaliemie (toate diureticele care economisesc potasiul), ginecomastie (spironolactonă)

Hipocalcemie (diuretice de ansă), hipercalcemie (diuretice tiazidice), hiperuricemie

Impotenţă

de hipertensiune arterială esenţială şi, mai recent, ca terapie suplimentară în cadrul hipertensiunii rezistente.49 De remarcat, efectul de scădere a tensiunii arteriale mg-for-mg al eplerenonei este mai mic decât cel al spironolactonei. Mărimea reducerii TA cu 50 mg de spironolactonă de două ori pe zi este de 1,3 până la 2,0 ori mai mare decât cea observată cu eplerenonă 50 mg de două ori pe zi (sau 100 mg o dată pe zi).50

Acest efect suplimentar al spironolactonei apare în câteva săptămâni, persistă luni de zile şi este independent de etnie şi de rata de excreţie urinară a aldosteronului. Când spironolactona (12,5 până la 50 mg/zi) a fost adăugată la un regim de diuretic, un inhibitor ECA sau un BRA, s-a observat o scădere medie a TA de 21 ± 20 mm Hg/10 ± 14 mm Hg şi 25 ± 20 mm Hg/ 12 ± 12 mm Hg, respectiv 6 luni de terapie, la 6 luni de terapie. Beneficiul blocării aldosteronului în populaţia generală a pacienţilor cu hipertensiune arterială rezistentă sugerează că excesul de aldosteron poate fi o cauză mai frecventă de hipertensiune arterială rezistentă decât se credea iniţial49.

Cel mai frecvent efect secundar al spironolactonei este legat de sân. Simptomele mamare sunt dependente de doză şi pot include o creştere a dimensiunii (ocazional unilaterală); dezvoltarea sensibilităţii mameloanelor sau a sânilor sau ambele; apariţia unor mase discrete de sâni; sau o combinaţie. Ginecomastia se corectează în general la întreruperea medicamentului; cu toate acestea, timpul necesar pentru reversibilitate poate fi prelungit, mai ales dacă este prezentă o ginecomastie semnificativă. Ginecomastia apare mult mai rar cu eplerenonă, iar eplerenona poate fi înlocuită în siguranţă cu spironolactona la pacientul cu ginecomastie.51 Hiperkaliemia (>5,5 mEq/L) poate apărea cu ARA atunci când este utilizat în tratamentul hipertensiunii rezistente şi apare cel mai frecvent atunci când ARA sunt administrate fie în rată de filtrare/glomeră, fie în reducerea glomerului. terapie concomitentă cu un inhibitor ECA sau ARB.48

p-Blockers: a doua sau a treia linie

Profilurile de eficacitate şi efecte secundare ale P-blocantelor sunt atât specifice compusului, cât şi dependente de sistemul de administrare.52 P-blocantele au curbe relativ plate de răspuns la doză pentru reducerea TA şi reduc TA fără a scădea rezistenţa vasculară periferică.53 Agenţii P1-cardioselectivi au unele avantaje, în special la doze mici. Un astfel de beneficiu este un risc redus de efecte presore paradoxe în timpul stresului major în

comparaţie cu blocarea P neselectivă.54 Blocarea P neselectivă poate fi preferată dacă anumite boli concomitente, cum ar fi tremorul esenţial sau migrena, sunt prezente la un pacient hipertensiv (Tabelele 31-3 şi 31-4).

În ultimul deceniu, ghidurile naţionale şi internaţionale au propus ca P-blocantele să fie utilizate pe picior de egalitate cu diureticele pentru terapia iniţială a hipertensiunii arteriale. Acest statut preferat s-a bazat pe dovezi care documentează o reducere a ratelor de morbiditate şi mortalitate cu terapia P-blocante în hipertensiune arterială; totuşi, revizuirea actuală a acestor date găseşte puţine dovezi că terapia pe bază de P-blocante, în ciuda scăderii TA, reduce riscul de atacuri de cord sau accident vascular cerebral.34-35 Mai mult, aceşti agenţi au o utilitate limitată ca monoterapie într-un

Tabelul 31-3 Farmacologia medicamentelor blocante Ş-adrenergice

Compuşi disponibili

noncardioselectiv (propranolol, nadolol)

Cardioselective (acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol)

Activitate simpatomimetică intrinsecă (acebutolol, pindolol)

cu acţiune scurtă (esmolol)

A- şi P-blocante combinate (carvedilol şi labetalol)

Modul de acţiune

Reducerea debitului cardiac şi a frecvenţei cardiace

Puţină sau deloc modificarea rezistenţei vasculare periferice

Inhibarea eliberării reninei

Efect direct asupra sistemului nervos central

Modificarea eliberării sau răspunsului de catecolamine

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Forme de hipertensiune arterială dependentă de frecvenţa pulsului

Persoane hipertensive cu boală arterială coronariană simptomatică

Terapia de linia a doua în insuficienţa cardiacă congestivă

Tremor şi profilaxie esenţială a durerilor de cap

Contraindicaţii

Boala pulmonară bronhospastică

Insuficienţă cardiacă congestivă decompensată

Bloc cardiac, sindromul sinusului bolnav

Diabet zaharat insulino-dependent - utilizare cu prudenţă

Efecte secundare

Bronhospasm

Blocul cardiac

Agravarea insuficienţei cardiace congestive

Creşterea trigliceridelor şi/sau scăderea nivelului de lipoproteine cu densitate mare

Mascarea majorităţii simptomelor hipoglicemice în diabetul zaharat

Depresie sau coşmaruri sau ambele activităţi (ISA). Hipertensiunea arterială perioperatorie poate fi tratată şi cu terapie cu P-blocante.62

Utilizarea P-blocantelor pentru hipertensiune arterială a fost în scădere în ultimii ani, datorită percepţiei că P-blocantele sunt asociate cu efecte adverse frecvente. Cu toate acestea, aceste efecte adverse nu sunt atât de îngrijorătoare cum se credea cândva, mai ales dacă dozele sunt menţinute în limite rezonabile. Creşterea dozelor de P-blocante poate induce retenţia de sare şi apă, făcând diureticele o formă adjuvantă necesară de terapie.37 Întreruperea bruscă a unui P-blocante, în special atunci când este administrat în doze mari, poate fi urmată de simptome de sevraj mediate adrenergic.63 Prin urmare, se recomandă o reducere treptată a dozei. P-blocantele administrate fie cu verapamil, fie cu diltiazem pot determina reduceri drastice ale ritmului cardiac; această combinaţie trebuie utilizată cu prudenţă.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: prima sau a doua linie

Inhibitorii ECA sunt consideraţi o opţiune adecvată de prim pas în tratamentul hipertensiunii arteriale la o diversitate de tipuri de pacienţi. Entuziasmul pentru utilizarea inhibitorilor ECA se extinde dincolo de efectele lor asupra TA, deoarece sunt în cel mai bun caz comparabili cu alte clase de medicamente, inclusiv diuretice, P-blocante şi CCB atât pentru controlul TA, cât şi pentru majoritatea beneficiilor rezultate atât la hipertensivii diabetici, cât şi la cei nediabetici. Ratele de răspuns la inhibitorii ECA variază de la 40% la 70% în stadiul 1 sau 2 de hipertensiune arterială, cu nivelul aportului de sodiu şi etnia influenţând efectul general. În interpretarea rezultatelor studiilor clinice cu inhibitori ai ECA, trebuie făcută o distincţie între reducerea medie a TA (care este de obicei semnificativă) şi procentul de indivizi care au răspuns slab, mediu sau excelent (care poate varia considerabil între studii)36,64.

Răspunsul de scădere a TA la inhibarea ACE este prezis inconsecvent de markeri precum polimorfismul genei ACE şi activitatea reninei plasmatice pre- sau post-tratament (PRA) (utilizaţi ca markeri ai activităţii axei renină-angiotensină [RAA]), sau ambele. Cu toate acestea, atunci când hipertensiunea arterială este marcată de o activare semnificativă a RAA, ca în stenoza arterei renale, răspunsul iniţial al TA la un inhibitor al ECA poate fi mare36,64.

Inhibitorii ECA sunt în general ineficienţi ca monoterapie în formele hipertensiunii arteriale sensibile la sare, cu renină scăzută (de exemplu, persoanele de culoare şi diabetici hipertensivi) decât dacă sunt administrate în doze mai mari decât cele obişnuite. În plus, chiar şi celor care nu manifestă răspunsuri robuste ale TA la inhibitorii ECA nu ar trebui să li se refuze beneficiile „dincolo de TA" ale acestei clase de medicamente.66 Starea de renină scăzută, caracteristică hipertensivilor vârstnici, diferă de alte forme de hipertensiune arterială cu renină scăzută prin faptul că reflectă modificări legate de senescenţă în axa de expansiune a RAA şi nu. În general, vârstnicii răspund bine la inhibitorii ECA la dozele obişnuite67, deşi insuficienţa renală legată de senescenţă, care reduce eliminarea majorităţii inhibitorilor ECA, complică analiza rezultatelor tratamentului specific dozei.68

Inhibitorii ECA prezintă o curbă abruptă doză-răspuns pentru reducerea TA la doze mici; după aceea, relaţia doză-răspuns se aplatizează de obicei. Utilizarea inhibitorilor ECA nu este însoţită de retenţie de sare şi apă sau creşterea ritmului cardiac. Titrarile cu doze multiple ale unui inhibitor ECA sunt rareori justificate, cu excepţia IC. În formele de hipertensiune arterială sensibile la sare,

adăugarea unui diuretic, fie ca terapie secvenţială, fie sub formă de terapie combinată cu doze fixe, creşte eficacitatea inhibitorilor ECA (Tabelele 31-5 şi 31-6).37

Rezultatele din studiile comparative cap la cap susţin eficacitatea antihipertensivă comparabilă şi tolerabilitatea diferiţilor inhibitori ai ECA la doze echivalente. Cu toate acestea, există diferenţe între inhibitorii ECA, în timp până la debut şi durata efectului, care pot fi legate de caracteristicile lor de absorbţie şi distribuţie tisulară.36,64 Există mai multe opţiuni pentru inhibitorii ECA disponibili pe cale orală, dar enalaprilatul este singurul inhibitor ECA disponibil într-o formă IV.

Inhibitorii ECA etichetaţi ca „o dată pe zi" diferă în capacitatea lor de a scădea TA timp de 24 de ore, aşa cum este definit printr-un raport minim la vârf > 50%, mulţi pacienţi necesitând o a doua doză zilnică de inhibitor al ECA pentru a menţine efectul. De asemenea, răspunsurile inhibitorilor ECA sunt legate de starea de volum a pacientului. Astfel, atunci când apar pierderi intenţionate de volum (terapie cu diuretice) sau apar modificări neintenţionate ale volumului (transpiraţie/exerciţiu fizic), sau ambele, pot apărea scăderi majore ale TA.

Motivul pentru combinarea unui diuretic cu un inhibitor al ECA este că depleţia de sodiu indusă de diuretice activează sistemul RAA şi mută TA într-un mod dependent de angiotensină II.37 Chiar şi dozele minim natriuretice (12,5 mg/zi) de diuretice de tip

tiazidic reduc TA atunci când sunt administrate cu un inhibitor ECA, împreună cu inhibitorul ECA37. efectul incremental asupra scăderii TA este minor. Blocarea j în această combinaţie reduce creşterea reactivă a PRA care urmează din inhibarea ACE. Adăugarea unui a-antagonist periferic, cum ar fi doxazosin, la un inhibitor ACE poate reduce şi mai mult BP, deşi cu o bază mecanică incertă. Efectul de scădere a TA al unui inhibitor ECA este, de asemenea, îmbunătăţit semnificativ odată cu adăugarea

Inhibitorii ECA conferă beneficii semnificative ratelor de morbiditate şi mortalitate în studiile clinice controlate randomizate la pacienţii cu IC60,71 sau cu boală renală progresivă.72 Astfel, inhibitorii ECA sunt preferaţi în tratamentul bolilor concomitente, cum ar fi IC, hipertrofia ventriculară stângă (HVI), insuficienţă renală proteinurică şi infarct miocardic, infarct simic, 2777, asociat. Inhibitorii ECA pot restabili funcţia endotelială la pacientul cu disfuncţie endotelială şi pot remodela vasele de sânge şi, în acest proces, pot îmbunătăţi complianţa vasculară.74 Efectul de scădere a TA sau protecţia ţesuturilor oferite de terapia cu inhibitori ai ECA, sau ambele, pot fi atenuate prin administrarea concomitentă de aspirină, deşi gradul acestei interacţiuni rămâne controversat.

Efectele secundare asociate inhibitorilor ECA includ tuse, angioedem şi o formă distinctă de insuficienţă renală funcţională.76 Odată ce tuse sau angioedem au apărut cu un inhibitor ECA, nu există niciun avantaj să treci la un inhibitor alternativ al ECA, deoarece acestea sunt fenomene cu efect de clasă. terapie cu inhibitori, cu excepţia cazului în care este prezentă stenoză bilaterală a arterei renale. Deşi iniţierea terapiei cu inhibitori ai ECA reduce adesea RFG, aceste medicamente nu sunt nefrotoxice intrinsec (vezi capitolul 35). Niciun nivel specific al funcţiei renale nu împiedică utilizarea lor decât dacă apare o hiperkaliemie relevantă clinic.79

Blocante ale receptorilor de angiotensină: prima sau a doua linie

ARB-urile sunt opţiuni potrivite de prim pas într-o diversitate de fenotipuri hipertensive. Ca şi în cazul inhibitorilor ECA, entuziasmul pentru utilizarea ARA depăşeşte efectele acestora asupra TA, deoarece medicamentele din această clasă sunt în cel mai bun caz comparabile cu diureticele, blocantele j,

Compuşi disponibili

care conţine sulfhidril (captopril), fosfinil (fosinopril) şi carboxil (toate celelalte)

Curăţat renal şi nonrenal (fosinopril, trandolapril); foarte legat de ţesut (perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril)

Forma IV (enalaprilat)

Informaţiile care să susţină conceptul de inhibitor ACE „preferat” pe baza caracteristicilor de legare la ţesut sunt inadecvate

Modul de acţiune

Vasodilataţia arterială indirectă prin scăderea vasoconstricţiei angiotensinei II sau a vasodilataţiei secundare creşterii bradikininei sau ambele

Scăderea activităţii sistemului nervos simpatic şi scăderea variabilă a concentraţiilor de aldosteron

Scăderea substanţelor vasoconstrictoare, cum ar fi endotelina sau îmbunătăţirea disfuncţiei endoteliale sau ambele

Creşterea concentraţiilor peptidei vasodilatatoare angiotensină (1-7)

Absenţa unei tahicardii compensatorii sau a antinatriurezei cu reducerea TA

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Monoterapia iniţială a pacienţilor cu o varietate de afecţiuni comorbide care însoţesc hipertensiunea arterială, cum ar fi insuficienţa cardiacă sau nefropatia diabetică

Răspuns sporit cu adăugarea unui diuretic sau a unui blocant al canalelor de calciu

Negrii hipertensivi ca grup, dar nu neapărat individual, răspund mai puţin bine

Pacienţi care necesită terapie multimedicamente cu hipertensiune arterială altfel rezistentă, cum ar fi un pacient diabetic sau un pacient cu insuficienţă renală sau stenoză unilaterală a arterei renale

Pacient hipertensiv cu anomalii metabolice, inclusiv rezistenţă la insulină

Contraindicaţii

Angioedem

Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină

Stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză într-un rinichi solitar

Efecte secundare

Hipotensiune arterială la prima doză, în special dacă volumul contractat tuse

Angioedem

Insuficienţă renală funcţională – de obicei necesită cel puţin întreruperea temporară a medicamentului

Mici modificări ale creatininei serice (de exemplu, un T de 20%) pot apărea ca răspuns normal la pacienţii cu insuficienţă renală; terapia nu trebuie oprită

Creşterea potasiului seric

Defecte de dezvoltare la nou-născuţi dacă sunt administrate în al doilea sau al treilea trimestru

Tulburări ale gustului şi erupţii cutanate cu captopril

Hipoglicemie ocazională, în special cu captopril

Anemia secundară modificărilor cantităţii sau efectului eritropoietinei

Inhibitori ACE şi blocante ale canalelor de calciu (CCB) pentru controlul TA şi reducerea rezultatelor. Sprijinul pentru această clasă de medicamente rezidă în capacitatea sa de a preveni diabetul nou debut la pacienţii cu risc80 şi de a îmbunătăţi rezultatele renale dincolo de ceea ce s-ar putea aştepta doar de la reducerea TA.81-83 Nu este clar dacă terapia ARB reduce rezultatele cardiace la pacienţii cu risc crescut de boală coronariană într-un mod „dincolo de cifre”84-85.

Farmacologia diferitelor ARB, inclusiv biodisponibilitatea lor, rata de absorbţie, volumul de distribuţie şi metabolismul (CYP450 sau nu) a fost o chestiune de discuţie considerabilă. Cu toate acestea, în cea mai mare parte, diferenţele farmacologice dintre membrii acestei clase sunt de puţine consecinţe practice.86 Toate BRA sunt eliminate printr-o combinaţie de clearance renal şi hepatic. Acest lucru distinge BRA de inhibitorii ECA, care sunt în principal eliminaţi renal.87 Durata de ocupare a receptorului, un surogat pentru efectul de scădere a TA al medicamentelor din această clasă, este probabil relevantă numai atunci când sunt utilizate doze mici de ARA. La dozele de vârf, impactul diferenţelor specifice medicamentului în ocuparea receptorului sau timpul de înjumătăţire prin eliminare, sau ambele, este redus.88

ARB sunt neutre la puls şi nu promovează retenţia de sare şi apă sau activarea sistemului nervos simpatic. Ei au o curbă abruptă doză-răspuns pentru reducerea TA la doze mici până la medii; după aceea, relaţia doză-răspuns este superficială, evitând mai multe etape de titrare a dozei. Creşterea dozei unui ARB de obicei nu creşte efectul său maxim; mai degrabă, prelungeşte răspunsul (Tabelele 31-7 şi 31-8).

Dozele iniţiale curente ale multor ARA-uri (aşa cum sunt recomandate de prospectele) nu susţin blocarea maximă a efectului angiotensinei-II pentru un interval de 24 de ore. Astfel, este de dorit să începeţi terapia ARB la doze „mai mari”. Cu toate acestea, majoritatea furnizorilor de asistenţă medicală prescriu medicamente antihipertensive, inclusiv ARB, la doze iniţiale mici şi, adesea, nu reuşesc să treacă în mod corespunzător. Studiile directe care compară diferite BRA la aceste doze iniţiale recomandate pot fi dificil de interpretat atunci când nu s-au efectuat comparaţii complete ale dozelor şi pot favoriza în mod nedrept un medicament din clasă faţă de altul.89 Puţin separă un BRA de altul, cu excepţia losartanului, care nu reduce TA la fel de eficient ca ARA cu acţiune mai lungă, dar poate avea un efect

uşor. semnificaţie clinică incertă.86 Food and Drug Administration consideră diferenţa dintre efectele de scădere a TA ale candesartanului şi ale losartanului (TA sistolice şi diastolice mai mici cu 2 până la 3 mm Hg cu 32 mg de candesartan faţă de 100 mg de losartan) ca fiind suficientă pentru a fi menţionată în prospectul pentru candesartan.

Ratele de răspuns cu ARB variază de la aproximativ 40% până la 70% în stadiul 1 sau 2 de hipertensiune arterială, aportul de sodiu şi etnia având o anumită influenţă asupra efectului general. Nu sunt disponibili predictori fiabili ai mărimii reducerii TA ca răspuns la un ARB. Anumite grupuri de pacienţi sunt recunoscute ca fiind în general mai sensibile (hipertensivii cu renină ridicată şi hipertensivii tineri) sau mai puţin sensibili (persoanele cu renină scăzută, sensibile la sare, persoane cu volum expandat, cum ar fi diabeticii şi hipertensivii de culoare) la monoterapia ARB. Cu toate acestea, răspunsul TA la monoterapie cu ARB poate fi foarte variabil la pacienţii negri şi diabetici, unii indivizi din aceste grupuri experimentând reduceri semnificative.66

Majoritatea BRA sunt indicate pentru administrare o dată pe zi, dar ocazional îşi pot pierde eficacitatea la sfârşitul unui interval de doză, prin urmare

necesitând dozare de două ori pe zi. Eficacitatea unui ARB poate fi îmbunătăţită prin adăugarea unui diuretic administrat fie ca terapie secvenţială, fie ca terapie combinată cu doză fixă. Pe baza experienţei cu inhibitorii ECA, se poate aştepta ca adăugarea unui [l-blocant la un ARB să aibă un efect suplimentar minim asupra TA, cu excepţia cazului în care apare o scădere semnificativă a frecvenţei pulsului cu blocarea Ş. Alternativ, adăugarea unui antagonist a periferic, a unui CCB sau a unui antagonist al receptorului de aldosteron la un BRA (cu sau fără diuretic) poate duce la o reducere suplimentară semnificativă a TA.89 Inhibitorii ECA şi BRA pot fi administraţi împreună, deşi se poate aştepta doar o reducere suplimentară modestă a TA. în simptomatologia CHF sunt derivate dintr-o astfel de terapie combinată.92-93

BRA au fost studiate într-un număr de studii clinice controlate randomizate la pacienţii cu IC şi boală renală progresivă.81,92 Aceste studii au documentat beneficiile independente de TA ale BRA pentru pacienţii cu HVS, IC şi boală renală proteinurică. De remarcat, în aceste studii, BRA au fost combinate cu diuretice şi majoritatea pacienţilor au urmat terapie combinată, inclusiv 2 până la 4 agenţi antihipertensivi. Dacă ARB previne evenimentele vasculare acute, cum ar fi infarctul miocardic, este mai puţin clar.94

Efectele secundare sunt mai puţin frecvente în cazul ARB. Tusea nu apare cu ARB, iar angioedemul este rar.95 Apariţia insuficienţei renale funcţionale cu un inhibitor ECA nu exclude terapia viitoare cu un ARB, cu excepţia cazului în care există stenoză bilaterală de grad înalt a arterei renale. ARB-urile pot fi utilizate în siguranţă la pacienţii cu CKD. Hiperkaliemia pare să fie mai puţin frecventă cu BRA decât cu inhibitorii ECA la aceşti pacienţi.96

Blocante ale canalelor de calciu:

Prima sau a doua linie

Blocanţii canalelor de calciu (CCB) cuprind un grup eterogen de compuşi, cu structuri şi caracteristici farmacologice distincte. CCB se împart în două clase majore: dihidropiridine şi nondihidropiridine, o subclasă care include verapamil şi diltiazem. CCB de tip dihidropiridină sunt în general vasodilatatoare puternice, care pot determina activarea sistemului nervos simpatic. Acest lucru nu se întâmplă cu verapamilul şi diltiazem-urile non-dihidropiridine CCB. CCB dihidropiridină de a doua generaţie, cum ar fi amlodipina sau felodipina, sunt selective vasculare, cu un efect mic, dacă este deloc, asupra contractilităţii cardiace. Diltiazem şi verapamilul au efecte inotrope negative modeste şi pot inhiba funcţia ganglionilor atrioventriculari.97

Disponibilitatea sistemelor de livrare cu eliberare susţinută pentru CCB a simplificat utilizarea acestor medicamente, în parte deoarece efectele secundare scad pe măsură ce intensitatea expunerii la medicament este redusă. De exemplu, CCB dihidropiridină cu acţiune scurtă reduc BP brusc, activând astfel sistemul nervos simpatic şi potenţial incitant ischemia coronariană. Acest proces nu are loc cu dihidropiridină CCB cu acţiune lungă, care scad TA treptat şi fără probleme. Impactul pe termen lung al activării sistemului nervos simpatic de grad scăzut, aşa cum se întâmplă în cazul CCB dihidropiridină, pare să nu implice un risc de BCV uşor de identificat.13,98-99.

CCB pot avea o curbă doză-răspuns destul de abruptă pentru reducerea TA. Cantitatea cu care TA este redusă cu un CCB este o funcţie a TA preterapie; astfel, cu cât TA este mai mare la începutul terapiei, cu atât scăderea TA este mai mare. Reducerea TA obţinută ca dihidropiridină CCB este titrată în creştere în doză va fi influenţată de gradul în care frecvenţa pulsului este crescută. Dacă se ia în considerare utilizarea unui CCB la un pacient cu o formă de hipertensiune arterială legată de frecvenţa pulsului, se preferă verapamilul sau diltiazem. CCB au un efect natriuretic uşor, ceea ce poate explica de ce au un efect mai mare asupra reducerii TA la pacienţii cu o dietă bogată în sodiu.100 CCB modifică activitatea axei RAAS: cresc activitatea reninei plasmatice fără o creştere proporţională a aldosteronului plasmatic, astfel încât raportul dintre aldosteron plasmatic şi renină plasmatică poate scădea activul RAAS1100. B Efectul de scădere al CCB.

Toate grupurile de pacienţi sunt într-o oarecare măsură receptive la monoterapia cu CCB; cu toate acestea, nu există predictori fiabili ai

Tabelul 31-7 Farmacologia receptorului de angiotensină

Blocante

Compuşi disponibili

Losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan, valsartan

Modul de acţiune

Vasodilataţia arterială indirectă prin blocarea receptorului AT. Contribuţie posibilă din stimularea receptorului AT2 Scăderea activităţii sistemului nervos simpatic şi posibil scăderea concentraţiei de aldosteron

Scăderea substanţelor vasoconstrictoare, cum ar fi endotelina sau îmbunătăţirea disfuncţiei endoteliale sau ambele Absenţa unei tahicardii compensatorii sau a antinatriurezei cu reducerea TA

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Pacienţi care necesită terapie multimedicamente cu hipertensiune arterială altfel rezistentă, cum ar fi un pacient diabetic sau un pacient cu insuficienţă renală

Negrii hipertensivi răspund mai puţin bine ca grup la monoterapie

Răspunsul este îmbunătăţit considerabil prin adăugarea unui diuretic

Pacient hipertensiv cu anomalii metabolice, inclusiv rezistenţă la insulină sau hipercolesterolemie, sau ambele

Pacienţi sensibili la inhibitori ECA care au dezvoltat tuse

Terapie suplimentară la un inhibitor ECA la pacienţii cu proteinurie sau insuficienţă cardiacă

Contraindicaţii

Angioedem

Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină

Stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză într-un rinichi solitar

Nivelurile iniţiale crescute ale creatininei serice nu reprezintă o contraindicaţie de utilizare

Efecte secundare

Hipotensiune arterială la prima doză, în special dacă volumul contractat Angioedem (rar)

Insuficienţă renală funcţională – de obicei necesită cel puţin întreruperea temporară a medicamentului

Mici modificări ale creatininei serice (de exemplu, un T de 20%) pot apărea ca răspuns normal la pacienţii cu insuficienţă renală; terapia nu trebuie oprită

Creşterea potasiului seric - mai puţin decât cu un inhibitor ECA

Defecte de dezvoltare la nou-născuţi dacă sunt administrate în al doilea sau al treilea trimestru

Anemia secundară modificărilor cantităţii sau efectului eritropoietinei (mai puţin decât în cazul unui inhibitor ECA)

magnitudinea reducerii BP la un CCB. Pacienţii cu renină scăzută, sensibili la sare, diabetici cu volum expandat şi pacienţii cu hipertensiune neagră răspund mai des la un CCB decât la un inhibitor ACE sau un P-blocant. Vârsta este un determinant relativ al răspunsului la un CCB. Pacienţii vârstnici sunt mai sensibili la CCB în funcţie de modificările farmacocineticii legate de vârstă (Tabelul 31-9). Acest lucru poate explica, parţial, utilitatea medicamentelor din această clasă pentru hipertensiunea sistolică izolată. CCB diferă de inhibitorii ACE şi ARB prin faptul că efectul lor de scădere a TA nu este îmbunătăţit cu restricţia de sodiu. Deşi sexul nu a fost privit ca un factor important în răspunsul la agenţii antihipertensivi, verapamilul oral nu este la fel de bine eliminat la femei şi concentraţiile plasmatice (şi efectul) sunt mai mari decât la bărbaţi la doze comparabile.102

Terapia CCB de primă etapă este deosebit de utilă atunci când sunt prezente afecţiuni concomitente, cum ar fi boala coronariană cu angină, claudicaţie intermitentă, migrene şi fenomenul Raynaud.103 În prezenţa IC cu disfuncţie sistolică, dacă este necesar un CCB, se preferă un CCB dihidropiridină, deoarece are în special dihidropiridină CCB negativă şi mai mult în verazipaemil. efecte.104 CCB care scad rata, cum ar fi verapamilul sau diltiazem, sunt preferate dacă sunt prezente HVS, disfuncţie diastolică sau tahiaritmii supraventriculare. CCB dihidropiridină nu trebuie utilizate ca monoterapie la pacienţii hipertensivi cu BRC şi proteinurie.105 Verapamilul sau diltiazem sunt preferate pentru pacientul cu BRC proteinurică.106 Măsura în care efectele renale dăunătoare ale CCB dihidropiridinei sunt reduse atunci când sunt combinate fie cu un inhibitor al ECA, fie să rămână un ARB.

CCB-urile sunt utile ca terapie de al doilea pas. CCB dihidropiridină pot fi combinate eficient cu un P-blocant, un inhibitor ECA sau un antagonist a periferic, cum ar fi doxazosin sau terazosin.57,70,107-108 CCB nondihidropiridină pot fi, de asemenea, combinate cu un inhibitor ECA sau cu un a-antagonist periferic, dar utilizarea lor nu este recomandată cu un blocant P10. a unui diuretic cu un CCB produce cel mult un răspuns aditiv. Sunt disponibile produse combinate cu doze fixe care conţin un CCB şi un inhibitor ECA (de exemplu, benazepril şi amlodipină, felodipină şi enalapril sau trandolapril şi verapamil) (Tabelul 31-10).37

Analiza datelor din nouă studii randomizate care compară diferite abordări de tratament la 62 605 pacienţi hipertensivi a constatat că CCB-urile au oferit protecţie CV în comparaţie cu cea observată cu diuretice şi P-blocante.111 În plus, o meta-analiză realizată de Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale a observat că rata de tratament bazată pe CCB 7 a observat că rata de tratament bazată pe CCB7 era mai scăzută. regimurile bazate pe diuretice-Ş-blocante şi cu 12% în comparaţie cu regimurile pe baza de inhibitori ai ECA.14 Efectul pozitiv al terapiei CCB asupra reducerii apariţiei accidentului vascular cerebral este susţinut în continuare de constatările unei analize de meta-regresie realizată de Verdecchia şi colab.112; Cu toate acestea, CCB s-a dovedit a fi mai puţin benefice decât diureticele, P-blocantele sau inhibitorii ECA în prevenirea IC.14

Utilizarea CCB poate fi asociată cu o varietate de efecte secundare supărătoare, cum ar fi poliuria, refluxul gastroesofagian şi hiperplazia gingivală.113 Edemul periferic este însă efectul secundar care are cel mai mare impact asupra utilizării continue a acestor medicamente. Edemul periferic se datorează unei modificări disproporţionate a rezistenţei arteriolare, prin care presiunile hidrostatice precapilare cresc, favorizând o deplasare a lichidului în compartimentul interstiţial. Edemul legat de CCB este mai frecvent la femei şi se referă la postura verticală, vârsta şi alegerea şi doza de CCB. Poate fi lent de rezolvat fără intervenţie.114

Strategiile pentru tratarea edemului legat de CCB includ schimbarea claselor CCB; reducerea dozei; şi adăugarea unui venodilatator, cum ar fi un nitrat, un inhibitor ECA sau un BRA, la tratament

Compuşi disponibili

Fenilalchilamine (verapamil)

Benzotiazepine (diltiazem)

Dihidropiridine (amlodipină, felodipină, isradipină, nifedipină)

Modul de acţiune

Reduceţi intrarea de calciu celular prin canalul de tip L cu o reducere a rezistenţei periferice totale

Efecte inotrope şi cronotrope negative (nondihidropiridine)

Interferenţă cu vasoconstricţia mediată de angiotensină II, a1 şi a2-adrenergică

Natriureza

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Forme de hipertensiune arterială sensibile la sodiu şi rezistente la sodiu

Disfuncţie diastolică concomitentă (nondihidropiridine) sau variantă de angină pectorală

Boală vasculară cerebrală concomitentă

Terapia cu ciclosporine; verapamilul şi diltiazem-ul îşi scad metabolismul şi, prin urmare, cantitatea necesară pentru menţinerea nivelului de medicamente terapeutice

Sucul de grepfrut creşte biodisponibilitatea absolută a felodipinei, nisoldipinei şi nicardipinei

Contraindicaţii

Bloc cardiac şi insuficienţă cardiacă congestivă (nondihidropiridine); utilizarea cu precauţie a verapamilului sau a diltiazemului cu Ş-blocante

Efecte secundare

tahicardie (dihidropiridine); bradicardie, bloc cardiac (nondihidropiridine).

infarct miocardic acut (dihidropiridine cu acţiune scurtă); insuficienţă cardiacă (nondihidropiridine)

Cefalee, edem periferic fără creştere în greutate (dihidropiridine şi nondihidropiridine)

Hiperplazie gingivală (dihidropiridine şi nondihidropiridine)

Reflux gastroesofagian (dihidropiridine și nondihidropiridine)

Regimul de constipaţie (verapamil). Inhibitorii ECA au fost cel mai bine studiaţi în acest sens. Diureticele pot reduce oarecum edemul, dar în detrimentul reducerii în continuare a volumului plasmatic. Măsurile tradiţionale, cum ar fi limitarea perioadei de timp în care pacientul este în poziţie verticală şi utilizarea ciorapilor cu compresie gradată, sunt terapii adjuvante utile. Când toate celelalte eşuează, terapia CCB poate fi întreruptă şi poate fi administrată o terapie antihipertensivă alternativă.114

Majoritatea efectelor secundare ale CCB sunt specifice clasei, cu excepţia constipaţiei şi a blocului atrioventricular, care apar mai frecvent cu verapamil. O ultimă consideraţie se referă la interacţiunile medicamentoase. Biodisponibilitatea unui număr de CCB este crescută atunci când sunt luate cu suc de grepfrut.115 Verapamilul şi diltiazem pot încetini metabolismul ciclosporinei. Acest lucru se poate dovedi avantajos din punct de vedere al costurilor deoarece poate duce la utilizarea de doze mai mici de ciclosporină.116

Blocante ale receptorilor a-adrenergici:

Tl * II *

A treia linie

Medicamentele blocante al-adrenergice (al-blocantele) reduc efectiv TA într-un mod comparabil cu alte clase importante de medicamente. Blocanţii ali au evoluat de la compuşi cu acţiune scurtă, cum ar fi prazosin, la compuşi cu acţiune mai lungă, cum ar fi doxazosin, care a simplificat utilizarea lor (Tabelul 31-11). Aceşti compuşi sunt cei mai eficienţi atunci când pacienţii sunt în poziţie verticală, reducând TA sistolică şi diastolică cu 8% până la 10%.117 A1-blocantele reduc treptat TA atunci când sunt combinate cu majoritatea claselor de medicamente şi sunt singura clasă de medicamente antihipertensive care îmbunătăţeşte profilurile lipidelor plasmatice şi reduce rezistenţa la insulină.118-119. atunci când este utilizat ca terapie adjuvantă la inhibitorii ACE sau CCB. Creşterea dozei unui blocant a1 poate declanşa retenţia renală de Na+, iar expansiunea de volum care rezultă poate atenua efectul său de scădere a TA. Astfel, al-blocantele trebuie administrate cu un diuretic, cu

excepţia cazului în care dozele sunt menţinute foarte mici.120-121 Hipotensiunea sau sincopa din prima doză sunt mai puţin frecvente cu doxazosin sau terazosin decât cu a1-blocante cu acţiune mai scurtă. Cu toate acestea, hipotensiunea ortostatică poate apărea cu aceşti compuşi, în special la pacienţii contractaţi cu volum. Ameţelile, durerile de cap şi somnolenţa sunt alte efecte secundare frecvente ale blocantelor a1.120

O scădere modestă a utilizării doxazozinei şi a altor medicamente blocante a1-adrenergice a avut loc coincizând cu întreruperea timpurie a grupului de tratament cu doxazosină în

ALLHAT.13,122 Cu toate acestea, arblocantele rămân elemente importante ale planului de tratament pentru hiperplazia benignă de prostată (HBP) simptomatică, îmbunătăţind de obicei atât scorul simptomelor, cât şi fluxul urinar la bărbaţii cu HBP. Totuşi, nu trebuie presupus că pacienţii care primesc medicamente blocante a-adrenergice pentru simptomele tractului urinar inferior sunt trataţi în mod optim pentru hipertensiune arterială, aşa cum a fost susţinut de Asociaţia Urologică Americană. blocarea a1-adrenergică la pacienţii normotensivi.

«-Agonişti centrali: Linia a doua sau a treia

Agoniştii centrali au avut o istorie îndelungată, începând cu a-metildopa, care a văzut utilizarea sa limitată din cauza efectelor secundare supărătoare. Clonidina este cel mai frecvent prescris membru al acestei clase (Tabelul 31-12). O doză mică de clonidină (0,1 până la 0,2 mg de două ori pe zi) măreşte efectul de reducere a TA al majorităţii celorlalţi agenţi şi poate fi utilizată în mod fiabil ca terapie suplimentară. Titrarea dozei de clonidină peste 0,4 mg pe zi este de obicei urmată de reacţii adverse supărătoare, cum ar fi lenevie şi uscăciunea gurii. Aceste reacţii adverse pot apărea şi la doze mai mici (vezi Tabelul 31-12).125 Dozele crescânde de clonidină duc adesea la retenţie de sare şi apă; astfel, atunci când se administrează clonidină sau un compus similar, un diuretic devine o terapie adjuvantă utilă.126

Clonidina este disponibilă într-un sistem de administrare transdermică, care oferă avantaje terapeutice distincte, dar este limitată în utilizarea sa din cauza costurilor şi a iritaţiei pielii (vezi Tabelul 31-12). Clonidina transdermică este deosebit de utilă în managementul pacientului hipertensiv labil care necesită mai multe medicamente, al pacientului internat care nu poate lua medicamente pe cale orală şi al pacientului predispus la creşterea tensiunii arteriale dimineaţa devreme. La doze echivalente, clonidina transdermică are mai multe şanse decât clonidina orală să precipite retenţia de sare şi apă.127

Clonidina a devenit un pilon al terapiei pentru urgenţele hipertensive datorită uşurinţei sale de utilizare şi siguranţei relative.128 Administrarea sa orară, în doze de 0,1 până la 0,2 mg, reduce cu succes TA la mulţi pacienţi cu urgenţe hipertensive. Hipertensiunea de rebound apare la unii pacienţi cărora li se administrează clonidină pe cale orală, dacă medicamentul este întrerupt brusc. Deosebit de vulnerabili sunt pacienţii cu tonus adrenergic excesiv şi cei care primesc doze mari de clonidină sau terapie concomitentă cu P-blocante, care este continuată în timpul întreruperii clonidinei. Hipertensiunea de rebound poate fi evitată prin

administrarea frecventă de clonidină orală (de trei sau patru ori pe zi) sau prin utilizarea unui sistem de administrare transdermică. Supradozajul cu clonidină produce hipertensiune arterială paradoxală atunci când efectele depresoare ale stimulării receptorului central a2-adrenergic sunt depăşite de efectele presoare ale stimulării receptorului a2-adrenergic periferic, rezultând un răspuns predominant vasoconstrictor.129

Blocanţi combinaţi ai receptorilor «- şi p-adrenergici: a doua sau a treia linie

Medicamentele din această clasă sunt P-blocante neselective fără activitate simpatomimetică. Aceşti compuşi reduc rezistenţa periferică chiar dacă efectul lor de blocare Ş depăşeşte potenţialul lor

Tabelul 31-11 Farmacologia receptorului a-adrenergic

Blocante

Compuşi disponibili

Prazosin, terazosin, doxazosin

Modul de acţiune

Vasodilataţia arterială directă cu efect minim asupra axei renină-angiotensină-aldosteron

Pseudotoleranţă dependentă de doză pentru efectul TA asociată cu activarea sistemului nervos simpatic sau retenţia de lichide sau ambele

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Pacient care necesită multimedicamente cu hipertensiune arterială rezistentă, cum ar fi un pacient cu diabet zaharat sau cu boală renală cronică

Pacient hipertensiv cu anomalii metabolice, inclusiv rezistenţă la insulină şi hipercolesterolemie

Pacienţi hipertensivi cu hiperplazie benignă de prostată

Consideraţii de dozare

Prazosin: Eficacitatea se referă la gradul de activare simpatică, care, la rândul său, depinde de utilizarea unei formulări cu eliberare imediată sau susţinută.

Terazosin: Cea mai mare parte a scăderii tensiunii arteriale are loc în intervalul de doze mici şi medii, cum ar fi 5-10 mg. Unii pacienţi necesită doze mai mari. Mai eficient în poziţie verticală.

Doxazosin: cea mai mare parte a scăderii tensiunii arteriale are loc la intervalul de doze mici şi medii, cum ar fi 4-8 mg. Unii pacienţi necesită doze mai mari. Mai eficient în poziţie verticală.

Contraindicaţii

Prezenţa insuficienţei cardiace impune o utilizare atentă

Efecte secundare

retenţie de lichide sau tahicardie sau ambele (dependente de doză)

Letargie, oboseală, ameţeli, cefalee, hipotensiune ortostatică, hipotensiune la prima doză

Incontinenţa urinară la femei

pentru a-blocarea (Tabelul 31-13).130 Profilul lor farmacodinamic este un rezultat al selectivităţii diferite a receptorilor stereoizomerilor lor componente, mai degrabă decât al activităţii combinate de blocare a/Ş într-o singură entitate chimică. Utilizarea lor a fost în general rezervată pacientului hipertensiv complicat atunci când se doreşte un efect antihipertensiv dincolo de blocarea P.131 Retenţia de sodiu poate apărea cu doze mai mari de labetalol.132 Labetalolul, fie pe cale orală, fie intravenoasă, a fost utilizat pentru tratarea urgenţelor hipertensive, în special atunci când este asociat cu consumul de cocaină sau în tabelul postoperator (-13131). a fost studiat mai pe larg decât labetalolul din perspectiva rezultatelor. S-a demonstrat că reduce excreţia urinară de proteine mai mult decât metoprololul la pacienţii cu diabet hipertensiv.134 Carvedilolul nu afectează negativ controlul glicemic în acelaşi grad ca un P-blocant tradiţional, cum ar fi metoprololul,134 şi este eficient la pacient.

Tabelul 31-12 Farmacologia agoniştilor centrali

Compuşi disponibili

Alfa-metildopa, clonidină, guanfacină, guanabenz

Modul de acţiune

Scăderea activităţii sistemului nervos simpatic şi scăderea activităţii reninei plasmatice prin stimularea receptorului adrenergic central

Reducere modestă a ritmului cardiac

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Pacienţii care necesită terapie multimedicamente cu hipertensiune arterială altfel rezistentă, cum ar fi pacienţii cu diabet şi insuficienţă renală.

Terapia primară pentru pacienţii cu forme de hipertensiune condusă simpatic.

Forme perioperatorii de hipertensiune arterială. O proprietate a acestor medicamente care economiseşte anestezia şi analgezia se poate dovedi benefică.

Terapia adjuvantă în formele sistolice de insuficienţă cardiacă.

Consideraţii de dozare

Clonidina: Clonidina orală se administrează cel mai bine de două până la trei ori pe zi. Este un compus cu acţiune scurtă, astfel încât pacienţii cu activitate simpatică excesivă pot avea un răspuns de scurtă durată la acesta. Există o întârziere de 1 până la 2 zile în debutul acţiunii după aplicarea iniţială a plasturelui cu clonidină transdermică, ceea ce îl face inadecvat pentru gestionarea urgenţelor hipertensive.

Guanfacină: Răspunsul iniţial la guanfacină este întârziat în comparaţie cu clonidină, dar durata sa mai lungă de acţiune îi permite să fie dozat eficient într-un interval de 1-3 mg administrat o dată sau de două ori pe zi într-o doză fracţionată.

Contraindicaţii

Nici unul

Efecte secundare

Retenţie de lichide şi bradicardie – dependente de doză Sedare şi gură uscată

Iritaţia pielii cu sisteme transdermice de administrare a clonidinei Anemie hemolitică autoimună, febră, disfuncţie hepatică (a-metildopa)

Hipertensiunea arterială de rebound cu clonidină, în special dacă este oprită şi terapia cu P-blocante este continuată sau înlocuită

Supradozajele mari pot creşte, în mod paradoxal, TA

cu IC şi disfuncţie sistolică.135 Carvedilolul are un beneficiu suplimentar pentru pacientul cu IC tratat cu inhibitor ECA sau terapie cu spironolactonă.136

Vasodilatatoare directe: a treia linie

Hidralazina este rar utilizată în tratarea hipertensiunii arteriale, fiind înlocuită de agenţi mai siguri, mai convenabili şi mai eficienţi. Hidralazina trebuie administrată în mai multe doze zilnice. Statutul de linie a treia pentru hidralazina în terapia hipertensiunii arteriale, în parte, se referă la lipsa unor studii de rezultate care să susţină utilizarea acesteia. Utilizarea sa este în general limitată la setarea

Tabelul 31-13 Farmacologia blocantelor a- şi p-adrenergice combinate

Compuşi disponibili

Labetalol, carvedilol

Modul de acţiune

P-blocante neselective, activitate de blocare a

Reducerea rezistenţei periferice totale şi a frecvenţei cardiace

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Poate fi mai eficient la negrii hipertensivi

Pacienţii cu boală cronică de rinichi

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă (atenţie: dozele mari pot precipita insuficienţa cardiacă)

Urgente hipertensive

Managementul perioperator al feocromocitomului Pacienţi cu disecţie aortică

Hipertensiune arterială de rebound cu clonidină Criză hipertensivă legată de cocaină

Consideraţii de dozare

Labetalol: 200-1200 mg/zi administrat de două ori pe zi. Administrat parenteral sub formă de bolus intermitent (10-20 mg IV la 5-10 min) sau perfuzie continuă (0,5-2,0 mg/min). Doza şi frecvenţa dozelor pot fi ajustate în funcţie de circumstanţele clinice.

Carvedilol: 12,5-25 mg de două ori pe zi pentru hipertensiune arterială; 25-50 mg de două ori pe zi pentru angină

Contraindicaţii

La fel ca şi cu P-blocantele

Utilizare cu prudenţă la pacienţii cu boli hepatice

Efecte secundare

Bronhospasm

Blocul cardiac

Insuficienţă cardiacă

Creşterea transaminazelor (labetalol)

Hipotensiune arterială posturală, oboseală, simptome gastrointestinale, furnicături ale scalpului

Tabelul 31-14 Farmacologia vasodilatatoarelor directe

Compuşi disponibili

Hidralazina, minoxidil

Modul de acţiune

Vasodilataţie arterială directă cu venodilataţie minimă Activarea reflexă a sistemului nervos simpatic şi renină-angiotensină-aldosteron

Indicaţii/Consideraţii în utilizare

Pacienţi care necesită terapie multimedicamente cu hipertensiune arterială rezistentă şi refractară la alţi agenţi, în special pacienţii cu boală cronică de rinichi

Încărcarea cu minoxidil peste 24-36 de ore poate stabili rapid controlul TA în situaţii de urgenţă hipertensive

Consideraţii de dozare

Hidralazină: Doză totală de 75-300 mg administrată de două până la patru ori pe zi. Incidenţa lupusului eritematos sistemic este mai mare la pacienţii cărora li se administrează doze mari.

Minoxidil: Doză totală de 2,5-40 mg administrată o dată până la trei ori pe zi. De obicei necesită administrarea concomitentă a unui diuretic (poate fi justificată o combinaţie de diuretic de ansă şi metolazonă), un P-blocant şi un inhibitor ECA. LVH observată cu minoxidil este cel mai bine tratată cu un inhibitor ECA.

Contraindicaţii

Revărsat pericardic (minoxidil)

Anevrism de aortă de disecţie

Efecte secundare

Retentie de lichide

tahicardie

Sindrom asemănător lupusului (hidralazină) Revărsat pericardic (minoxidil) Hipertricoză (minoxidil)

CONSIDERAŢII SPECIALE

hipertensiune arterială indusă de sarcină şi IC la pacienta care este intolerantă la inhibitorii ECA.137-138.

Minoxidilul este un vasodilatator puternic care este în general rezervat pacienţilor hipertensivi refractari. Utilizarea precoce a minoxidilului poate simplifica procesul de stabilire a controlului TA la pacientul hipertensiv, necesitând mai multe medicamente antihipertensive pentru controlul TA. Minoxidilul se administrează, în general, împreună cu un diuretic şi un P-blocant pentru a combate efectele sale tahicardice şi de reţinere a sării şi apei. Aceste răspunsuri contrareglatoare pot anula efectiv efectul său de scădere a TA.139 Hipertricoza este comună cu minoxidil şi poate fi desfigurantă, în special la femei. Creşterea părului începe în decurs de 3 până la 6 săptămâni de la începerea terapiei, având loc iniţial peste tâmple şi sprâncene, răspândindu-se în zonele dintre sprâncene şi regiunile firului părului sau percoanelor, pentru a implica în cele din urmă trunchiul, extremităţile şi scalpul. Hipertricoza dispare de obicei în câteva săptămâni de la întreruperea tratamentului cu minoxidil, deşi în unele cazuri procesul este prelungit (Tabelul 31-14).

Femei

Complicaţiile hipertensive sunt mai puţin frecvente la femei decât la bărbaţi, cu excepţia grupelor de vârstă mai înaintate. Rezultatele primelor studii au sugerat o eficacitate mai mare a tratamentului cu medicamente antihipertensive în prevenirea complicaţiilor legate de BCV şi a decesului la bărbaţi decât la femei; cu toate acestea, studii mai recente, cum ar fi ALLHAT, care a inclus 19.865 de femei dintre cei 42.448 de participanţi hipertensivi cu risc ridicat, nu au arătat nicio diferenţă de gen între tratamente (amlodipină/clortalidonă şi lisinopril/clortalidonă) în măsurarea rezultatului coronarian primar sau în mortalitatea de toate cauzele.140

Femeile răspund la majoritatea terapiilor în mod similar bărbaţilor şi pragurile şi obiectivele terapiei antihipertensive, iar opţiunile de medicamente antihipertensive sunt în general aceleaşi pentru ambele sexe. studii, există incertitudine cu privire la capacitatea de a controla complet pentru confuzie după indicaţie143. Mai mult, aceste constatări diferă de cele dintr-o meta-analiză mare a studiilor controlate randomizate,14 precum şi în studii clinice individuale importante,144-145 care nu au demonstrat diferenţe între efectele regimurilor bazate pe inhibitori ai CCB, diuretice, A/RBACE, diuretice sau inhibitori ai RBACE. mortalitatea prin BCV.15

Unele consideraţii speciale pot influenţa alegerile de tratament la femei. Diureticele de tip tiazidic sunt utile la femei, în special la femeile în vârstă, prin faptul că scad excreţia urinară de calciu şi astfel scad rata fracturilor.146 P-blocantele tind să fie mai puţin eficiente decât la bărbaţi. Femeile se confruntă mai frecvent cu reacţii adverse cu toate medicamentele antihipertensive şi sunt mai predispuse la anumite reacţii adverse specifice compusului147 (de exemplu, hiponatremie indusă de diuretice,148 tuse legată de inhibitori ECA,149 edem vasodilatator indus de CCB150 şi hirsutism indus de minoxidil139). rămâne gravidă din cauza riscului ridicat de defecte grave ale dezvoltării fetale dacă sunt expuse la aceste medicamente în timpul celui de-al doilea şi al treilea trimestru.

Negri şi alte grupuri etnice

Negrii au o prevalenţă mai mare a hipertensiunii arteriale şi o boală mai semnificativă a organelor ţintă, inclusiv boala renală în stadiu terminal, HVS şi IC neischemică.152-155 Întârzierea creşterii intrauterine şi creşterea excesivă în greutate la începutul copilăriei par să prezică hipertensiune arterială viitoare şi posibil dezvoltarea BRC la negri.156 Fiziopatologia distinctă a hipertensiunii.

Tabelul 31-15 Consideraţii speciale referitoare la boala organului ţintă la negrii hipertensivi

Accidentele cerebrale şi, în special, hemoragia intracerebrală sunt mai frecvente la negri decât la albi.

Incidenţa bolii renale în stadiu terminal este de câteva ori mai mare la negri decât la albi, iar factorul de creştere profibrotic transformator de creştere P1 (TGF-P1) este hiperexprimat la pacienţii de culoare cu hipertensiune arterială şi cei supuşi hemodializei.

LVH este mai răspândită la negri decât la albi, ceea ce poate explica parţial rata mai mare de moarte subită cardiacă la negri. Exerciţiile fizice afectează favorabil HVS la negrii hipertensivi.

Există o rată disproporţionată a deceselor prin boli coronariene la negrii, în special la femeile de culoare, în comparaţie cu albii, posibil legată de o grupare mai mare a factorilor de risc cunoscuţi pentru boala coronariană.

Hipertensiunea arterială este un factor predispozant major pentru dezvoltarea insuficienţei cardiace la pacienţii de culoare.

Obezitatea, în special la femeile de culoare, poate contribui la ratele ridicate de hipertensiune arterială şi leziuni ale organelor ţintă la negrii.

Tiparele nocturne de TA şi creşterea TA pe timp de noapte sunt mai frecvente la negri decât la albi.

Nivelurile endotelinei sunt în general crescute, iar biodisponibilitatea oxidului de azot este redusă la negri hipertensivi comparativ cu cei hipertensivi albi.

LVH, hipertrofie ventriculară stângă.

tensiunea la negri poate afecta răspunsul la terapia antihipertensivă (Tabelele 31-15 şi 31-16). În special, expansiunea de volum indusă de aldosteron şi un model de TA nocturnă care nu se scufundă sunt din ce în ce mai recunoscute ca contribuitori importanţi la progresia hipertensiunii arteriale şi la afectarea organelor ţintă asociate la negri.157-158.

Tratamentul hipertensiunii la negri este complex, cu probleme socioeconomice şi comportamentale, precum şi credinţele în domeniul sănătăţii, influenţând de obicei succesul sau eşecul unui anumit regim.159 Când aceşti factori sunt cuplati cu ratele ridicate de obezitate şi fumat la negrii, tratamentul hipertensiunii devine extrem de complicat. albi.160

Mai mult decât atât, majoritatea albilor şi negrilor au răspunsuri similare la cele mai frecvent utilizate medicamente antihipertensive (Fig. 31-1). Prin urmare, deciziile clinice de utilizare a unui anumit medicament ar trebui luate pe o bază individualizată şi nu pe bază de grup.66

În ciuda asemănării generale a răspunsurilor la tratamentul antihipertensiv la albi şi negri, există unele diferenţe

Tabelul 31-16 Consideraţii privind tratamentul la negrii hipertensivi

Hipertensiunea arterială este mai frecventă şi mai severă la negri decât la albi şi există o rată persistentă ridicată de hipertensiune arterială nedetectată, netratată şi necontrolată la negri.

Lezarea organelor ţintă este mai probabil să apară la negri pentru orice nivel dat de TA.

Întârzierea creşterii intrauterine la sugarii de culoare, precum şi creşterea excesivă în greutate în adolescenţă sunt factori determinanţi ai TA ridicate.

Negrul hipertensiv este probabil mai tânăr decât omologul său alb, prezentând, prin urmare, potenţiale probleme legate de vârstă cu respectarea medicamentelor.

Răspunsul la o varietate de medicamente sau combinaţii de droguri poate fi diferit de alte grupuri rasiale/etnice. Negrii au o incidenţă mai mare de tuse şi angioedem cu un inhibitor ECA.

Consideraţiile socioeconomice includ lipsa accesului la medici, medicamente şi alte resurse de îngrijire a sănătăţii. De exemplu, în 1993, albii au avut o rată semnificativ mai mare de vizite la medici decât negrii (3,0 şi, respectiv, 1,8 vizite de persoană pe an).*

Statusul socioeconomic scăzut, nivelurile scăzute de educaţie formală şi expunerea la violenţă diminuează succesul terapiei antihipertensive.f

Hipertensivii severi necontrolaţi sunt mai probabil să fie fumători actuali, iar fumatul, ca marker al comportamentului de sănătate precară, este asociat cu respectarea redusă la medicamente.

Date din Sondajul Naţional de Asistenţă Medicală Ambulatorie: Rezumat 1993. Statistici vitale şi de sănătate. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Publicaţia DHHS Nr. (PHS) 981797, aprilie 1998.

4 Date de la Shea S, Misra D, Ehrlich şi colab: Factori predispozanţi pentru hipertensiune arterială severă, necontrolată într-o populaţie minoritară din interiorul oraşului. N Engl J Med 1992;327:776-81.

Rasală răutăcioasă

Scăderea tensiunii arteriale

Figura 31-1 Scăderea tensiunii arteriale la albi şi negri după administrarea medicamentului antihipertensiv. Zona roşie reprezintă albii şi negrii care au răspunsuri similare. (Modificat din Sehgal AR: Suprapunere între albi şi negri ca răspuns la medicamentele antihipertensive. Hypertension 2004;43:566-72.)

care pot influenţa alegerile de tratament. Negrii ca grup răspund ceva mai puţin bine decât albii la monoterapia cu P-blocante şi inhibitori ai ECA, poate pentru că au tendinţa de a avea o formă de hipertensiune arterială sensibilă la sare, cu renină scăzută.162 Dozele mai mari decât cele convenţionale de inhibitor ECA pot îmbunătăţi răspunsul TA la aceşti pacienţi. a-blocante. Pentru a obţine un control adecvat al TA, un diuretic este necesar mai des la negri decât la albi. Adăugarea unei doze fixe de dinitrat de izosorbid plus hidralazină la terapia standard pentru IC, inclusiv blocanţii neurohormonali, este eficientă şi creşte supravieţuirea în rândul pacienţilor negri cu IC avansată.163 Deoarece hidralazina şi dinitratul de izosorbid în tandem cresc biodisponibilitatea oxidului nitric, se presupune că astfel de modificări pozitive explică în aceste studii.

Pacienţi în vârstă

Vârstnicii (cu vârsta de 65 de ani şi peste) reprezintă o proporţie în creştere din populaţia SUA, iar hipertensiunea arterială este cel mai important factor de risc de remediere pentru BCV în acest grup. Atât TA sistolică, cât şi cea diastolică cresc odată cu vârsta, deşi există o creştere disproporţionată a TA sistolice, care continuă să crească până în decada a opta sau a noua, în timp ce TA diastolică tinde să se stabilizeze până la vârsta de 60 de ani şi să scadă ulterior. Hipertensiunea sistolică la vârstnici implică creşteri ale rigidităţii arteriale şi reflecţii precoce ale undelor, ambele determinând o creştere predominantă sau selectivă a TA sistolice.164 Această creştere disproporţionată a TA sistolice produce o creştere a presiunii pulsului şi hipertensiune sistolică izolată (ISH). Framingham Heart Study, printre altele, a arătat clar că ISH este un factor de risc major pentru decesul cardiovascular la persoanele în vârstă.165 Mai mult decât atât, studiile clinice au arătat în mod repetat beneficiile controlului TA pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a demenţei atât a subtipurilor multi-infarctului, cât şi a Alzheimerului.

Figura 31-2 Beneficii absolute în prevenirea evenimentelor cardiovasculare fatale şi nefatale, a accidentului vascular cerebral şi a infarctului miocardic la trei grupe de vârstă. Simbolurile reprezintă numărul de evenimente care pot fi prevenite prin tratarea a 1000 de pacienţi timp de 5 ani. ADBP/ASBP se referă la raportul mediu dintre scăderea DBP-SBP; y, ani. (Modificat din Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, et al: Scăderea tensiunii arteriale sistolice şi diastolice ca factori determinanţi ai rezultatului cardiovascular. Hipertensiune 45:907-913, 2005.)

Modificările anatomice şi umorale care apar odată cu înaintarea în vârstă impun ca o atenţie deosebită să fie acordată evaluării clinice şi tratamentului hipertensiunii la vârstnici. Evaluarea clinică a ISH este adesea confundată de o decalaj auscultator lărgit, care poate duce la subestimarea TA sistolică. Prin urmare, este important să umflaţi manşeta la cel puţin 250 mm Hg atunci când măsuraţi TA la persoanele în vârstă. Persoanele vârstnice sunt predispuse la dezvoltarea pseudohipertensiunii, un fenomen legat de arterele calcificate, necompresibile, în care TA la manşetă poate supraestima semnificativ TA intra-arterială reală. Această constatare poate fi diagnosticată prin umflarea manuală a manşetei TA deasupra TA sistolică, după care pulsurile arterei brahiale sau radiale ar trebui să fie şterse. Dacă aceste artere rămân palpabile, un semn Osler pozitiv, pacientul are probabil o componentă de pseudohipertensiune arterială. Ca exemplu în acest sens, 7,2% (243 din 3387) dintre pacienţii SHEP au fost determinaţi ca fiind pozitivi la manevra Osler.167 La vârstnici, este de asemenea important să se testeze hipotensiunea ortostatică atât înainte, cât şi în timpul terapiei. Nedetectarea acestei afecţiuni poate duce la consecinţe care pot pune viaţa în pericol.

Noţiunea odată obişnuită că ISH este o consecinţă fiziologică a îmbătrânirii care păstrează perfuzia organelor şi nu necesită tratament a fost înlăturată de rezultatele studiilor controlate randomizate (Fig. 31-2).46,168-170. De exemplu, studiile SHEP şi Syst-EUR au documentat în mod clar beneficiile pacienţilor vârstnici la reducerea BP16,946 la reducerea BP. persoanele hipertensive are beneficii evidente în supravieţuire, iar tratamentul ISH la pacienţii vârstnici cu PAS de cel puţin 160 mm Hg este susţinut de dovezi puternice. Dovezile care susţin tratamentul pacienţilor cu ISH până la un obiectiv de 140 mm Hg sau a celor cu TAS iniţială de 140 până la 159 mm Hg sunt mai puţin puternice. Aceste decizii de tratament ar trebui să fie mai sensibile la preferinţele pacientului şi la toleranţa terapiei.171

Procesul de iniţiere a tratamentului rămâne o provocare şi nu este lipsit de riscul unor efecte secundare neurologice şi constituţionale semnificative. Este indicat să se iniţieze tratamentul cu doze mai mici de agenţi antihipertensivi şi să se reducă lent TA, monitorizarea hipotensiunii ortostatice, tulburări cognitive şi anomalii electrolitice. Diureticele scad evenimentele cerebrovasculare şi BCV şi pot fi utilizate ca terapie de primă linie la vârstnici.46,172 [J-blocantele pot fi mai puţin eficiente la pacienţii vârstnici şi nu s-a demonstrat că reduc ratele mortalităţii de orice cauză.33-35. îngrijire specială la pacienţii vârstnici. Pot fi utilizaţi CCB, inhibitori ai ECA şi ARB, iar ultimele două clase pot fi adesea combinate cu succes cu un diuretic. Terapia combinată cu doze mici este potrivită pentru această populaţie şi oferă avantajele de a reduce riscul de reacţii adverse dependente de doză şi de a scădea numărul de pastile care trebuie luate.37,173.

Terapia Step-Down

Un efort de a scădea numărul sau doza de medicamente antihipertensive, sau ambele, trebuie luat în considerare după ce hipertensiunea a fost controlată eficient timp de cel puţin 1 an.174 Acest lucru trebuie făcut într-o manieră deliberată, lent şi progresivă. Trial of

Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE) a demonstrat că restricţia alimentară de Na+ (reducerea aportului cu 40 mmol) sau scăderea greutăţii (~3,5 kg), sau ambele, la pacienţii mai în vârstă, fără dovezi de BCV şi cu TA < 150/90 mm Hg, a permis întreruperea în siguranţă a medicamentelor antihipertensive, supravegherea a continuat. un medic este necesar pentru aceşti pacienţi, deoarece tensiunea arterială nu neobişnuită creşte din nou la niveluri hipertensive, uneori la luni sau ani de la întreruperea tratamentului, în special atunci când modificările stilului de viaţă cu succes anterior nu sunt susţinute.175

ALEGEREA DROGURILOR: PRIMUL, AL DOILEA ŞI DIN MULT

Au fost creaţi o serie de algoritmi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Astfel de algoritmi oferă în cel mai bun caz linii directoare simple pentru tratament. Ghidurile de tratament sunt cele mai utile atunci când se caută o abordare a terapiei bazată pe populaţie. Ele sunt de mai puţină utilitate atunci când clinicianul este chemat să aleagă un medicament de început pentru pacientul individual. Pacientul individual trebuie să primească o terapie personalizată ori de câte ori este posibil. Rezultatele studiilor clinice indică faptul că mulţi pacienţi hipertensivi necesită terapie multimedicamentală pentru a atinge obiectivul TA, în special dacă se caută valori ale TA sistolice < 130 mm Hg.5 O abordare practică pentru a obţine controlul TA este să se bazeze pe combinaţii cu doze mici de medicamente antihipertensive administrate fie ca combinaţii cu doze fixe, fie adăugate la o altă abordare avansată a medicamentului. profită de efectele aditive sau sinergice bine stabilite ale diferitelor combinaţii de medicamente (Fig. 31-3).5

Referinţe

Burt VL, Cutler JA, Higgins M, şi colab.: Tendinţe în prevalenţă, conştientizare, tratament şi control al hipertensiunii în populaţia adultă din SUA: Date din Sondajele de examinare a sănătăţii, 1960-1991. Hipertensiune arterială 1995;26:60-9.

Rudd P: Conformitatea cu terapia antihipertensivă: Ridicarea ştachetei aşteptărilor. Am J Managed Care 1998;4:957-66.

Cushman WC, Reda DJ, Perry HM şi colab: Diferenţele regionale şi rasiale ca răspuns la utilizarea medicamentelor antihipertensive într-un studiu controlat randomizat de bărbaţi cu hipertensiune arterială în Statele Unite. Grupul de studiu cooperativ al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor privind agenţii antihipertensivi. Arch Intern Med 2000;160:825-31.

Giles TD, Berk BC, Black HR şi colab.: Extinderea definiţiei şi clasificării hipertensiunii. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005;7:505-12.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab.: Comitetul naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale a Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge; Comitetul naţional de coordonare a programului de educaţie pentru hipertensiune arterială. Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea,

detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA 2003;289:2560-72.

Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG şi colab: Măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu: o revizuire sistematică. J Am Coll Cardiol 2005; 46:743-51.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ şi colab.: Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni şi animale de experiment: Partea 1: Măsurarea tensiunii arteriale la oameni:

O declaraţie pentru profesioniştii de la Subcomitetul de educaţie profesională şi publică al Consiliului Asociaţiei Americane a Inimii pentru cercetarea tensiunii arteriale ridicate. Circulation 2005;111:697-716.

O'Brien E, Asmar R, Beilin L şi colab.: Grupul de lucru al Societăţii Europene de Hipertensiune pentru monitorizarea tensiunii arteriale. Orientări de practică ale Societăţii Europene de Hipertensiune pentru măsurarea clinică, ambulatorie şi auto-tensiunii arteriale.

J Hypertens 2005;23:697-701.

Staessen JA, Den Hond E, Celis H, şi colab.: Tratamentul hipertensiunii pe baza tensiunii arteriale la domiciliu sau la birou (THOP) anchetatorilor studiului. Tratament antihipertensiv bazat pe măsurarea tensiunii arteriale la domiciliu sau în cabinetul medicului: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;291:955-64.

Mengden T, Hernandez Medina RM, et al: Fiabilitatea raportării valorilor auto-măsurate ale tensiunii arteriale de către pacienţii hipertensivi. Am J Hypertens 1998;11:1413-17.

Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al: Departamentul pentru afacerile veteranilor studiul terapiei cu un singur medicament al hipertensiunii: cifre revizuite şi date noi. Am J Hypertens 1995;8:189-92.

Neaton JD, Grimm JH Jr, Prineas RJ, et al: The treatment of mild hypertension study: Final results. JAMA 1993;270:713-24.

Tratament antihipertensiv şi hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alfa-blocant ca terapie antihipertensivă de prim pas: Rezultatele finale ale studiului Antihipertensiv şi de scădere a lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). Hipertensiune arterială 2003;42:239-46.

Turnbull F; Colaborarea studiilor privind tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Lancet 2003;362:1527-35.

Turnbull F, Neal B, Algert C şi colab.: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu şi fără diabet

zaharat: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Arch Intern Med 2005;165:1410-9.

White WB: Cât de bine prezice tensiunea arterială ambulatorie boala organului ţintă şi rezultatul clinic la pacienţii cu hipertensiune arterială? Blood Press Monit 1999;4(Suppl 2):517-S21.

Meredith PA: Implicaţiile legăturii dintre hipertensiune arterială şi infarctul miocardic pentru alegerea terapiei medicamentoase la pacienţii cu hipertensiune arterială. Am Heart J 1996;132:222-8.

Rudd P, Ahmed S, Zachary V şi colab.: Probleme legate de complianţa pacientului: căutarea suficienţei terapeutice. Cardiologie 1992;1:2-10.

Meredith PA, Elliot HL: Relaţii concentrare-efect şi implicaţii pentru raportul minim-vârf. Am J Hypertens 1996;9: 665-70S.

Lacourciere Y, Asmar R: O comparaţie a eficacităţii şi duratei de acţiune a candesartanului cilexetil şi losartanului, aşa cum au fost evaluate de tensiunea arterială clinică şi ambulatorie, după o doză omisă, la pacienţii cu adevărat hipertensivi: un studiu de titrare forţată, controlat cu placebo. Investigatorii studiului Candesartan/Losartan. Am J Hypertens 2000;13:418-26.

Sica DA: Impactul terapiei antihipertensive asupra produsului de presiune: Rolul cronoterapeuticilor. Eur Heart J 1999;1(Suppl B):B24-B33.

Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al: Scăderea nocturnă a tensiunii arteriale şi leziuni cerebrovasculare silenţioase la pacienţii vârstnici hipertensivi: leziuni cerebrovasculare silenţioase avansate la dippers extreme. Hipertensiune arterială 1996;27:130-5.

Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F şi colab: Modificări circadiene ale tensiunii arteriale şi ischemie miocardică la pacienţii hipertensivi cu boală coronariană. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1627-34.

White WB, Anders RJ, MacIntyre JM şi colab: Dozarea nocturnă a unui nou sistem de administrare a verapamilului pentru hipertensiune arterială sistemică. Am J Cardiol 1995;76:375-80.

Cruickshank JM: Rezerva de flux coronarian şi relaţia curbei J dintre tensiunea arterială diastolică şi infarctul miocardic. BMJ 1988;297:1227-30.

Cruickshank J: Curba J în hipertensiune arterială. Curr Cardiol Rep 2003;5:441-52.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG şi colab.: Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale şi a aspirinei cu doze mici la pacienţii cu hipertensiune arterială: Rezultatele principale ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii (HOT). Grupul de studiu HOT. Lancet 1998;351:1755-62.

Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, et al: Fenomenul curbei J şi tratamentul hipertensiunii: există un punct dincolo de care reducerea tensiunii arteriale este periculoasă? JAMA 1991;265:489-95.

Jansen PA, Gribnau FW, Schulte BP şi colab: Contribuţia tratamentului inadecvat pentru hipertensiune arterială la patogeneza accidentului vascular cerebral la vârstnici. Br Med J 1986;293:914-7.

Kannel WB, Wilson PW, Nam BH şi colab: O explicaţie probabilă pentru curba J a riscului cardiovascular al tensiunii arteriale. Am J Cardiol 2004;94:380-4.

Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, et al: Relaţia dintre presiunea pulsului şi reducerea tensiunii arteriale cu incidenţa infarctului miocardic. Hypertension 1994;23:395-401.

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al: Rezultate la pacienţii hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat trataţi cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE. Lancet 2004;363:2022-31.

Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U: Sunt P-blocantele eficiente ca terapie de primă linie pentru hipertensiune arterială la vârstnici? O revizuire sistematică. JAMA 1998;279:1903-7.

Carlberg B, Samuelson O, Lindholm LH: Atenololul în hipertensiune arterială: este o alegere înţeleaptă? Lancet 2004;364:1684-9.

Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Ar trebui să rămână beta-blocantele prima alegere în tratamentul hipertensiunii primare? O meta-analiză. Lancet 2005;366:1545-53.

Sica DA: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. În Battegay E, Lip G, Bakris G (eds): Handbook of Hypertension—1st ed. New York, Marcel Decker, 2005, pp 475-98.

37 Sica DA: Raţionament pentru combinaţiile de doze fixe în tratamentul hipertensiunii arteriale: Ciclul se repetă. Droguri 2002; 62:243-62.

Sica DA: Antihipertensive vechi — diuretice şi P-blocante — ştim cum şi în cine scad tensiunea arterială? Curr Hypertens Rep 1999;1:296-304.

Moser M: De ce medicii nu prescriu mai frecvent diuretice în managementul hipertensiunii? JAMA 1998; 270:1813-16.

Roos JC, Boer P, Koomans HA, et al: Modificări hemodinamice şi hormonale în timpul tratamentului diuretic acut şi cronic în hipertensiunea esenţială. Eur J Clin Pharmacol 1981;19: 107-22.

Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED: Terapia cu tiazide pe termen lung în hipertensiunea esenţială. Circulation 1970;41:709-17.

Hughes AD: Cum scad tiazidele şi diureticele asemănătoare tiazidei tensiunea arterială? J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2004;5:155-60.

Sica DA, Gehr TWB: Utilizarea diureticelor în stadiul 5 a bolii renale cronice (CKD) şi a bolii renale în stadiu terminal (IRST). Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12:483-90.

Flack JM, Cushman WC: Dovezi pentru eficacitatea monoterapiei diuretice cu doze mici. Am J Med 1996;101:53S-60S.

Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS şi colab: Rezultate de sănătate asociate cu terapiile antihipertensive utilizate ca agenţi de primă linie. JAMA 1997;277:167-70.

Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP: Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată: Rezultatele finale ale Programului de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP). JAMA 1991;265:3255-64.

Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA şi colab.: Rezultate la pacienţii hipertensivi negri şi non-negri trataţi cu clortalidonă, amlodipină şi lisinopril. JAMA 2005;293: 1595-1608.

Sica DA: Farmacocinetica şi farmacodinamia agenţilor de blocare a mineralocorticoizilor şi efectele acestora asupra homeostaziei potasiului. Heart Fail Rev 2005;10:23-9.

Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA: Eficacitatea spironolactonei cu doze mici la subiecţii cu hipertensiune arterială rezistentă. Am J Hypertens 2003;16:925-30.

Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, et al: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, în hipertensiunea uşoară până la moderată. Am J Hypertens 2002; 15:709-16.

Menard J: Povestea de 45 de ani a dezvoltării unui antialdosteron mai specific decât spironolactona. Mol Cell Endocrinol 2004;217:45-52.

Frishman WH: Medicamente blocante alfa şi beta-adrenergice. În Frishman WH, Sonnenblick E, Sica DA (eds): Cardiovascular Pharmacotherapeutics. New York, McGraw-Hill, 2003, pp. 67-98.

Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA: Beta-blocantele chiar măresc rezistenţa vasculară periferică? Revizuirea literaturii şi noi observaţii în condiţii bazale. Am J Hypertens 1988;1:91-6.

Marshall AJ, Barritt DW, Heaton S şi colab.: răspuns la doză pentru tensiunea arterială şi gradul de blocare P cardiacă cu atenolol. Postgrad Med J 1979;55:537-40.

Goldstein S: P-blocante în bolile hipertensive şi coronariene. Arch Intern Med 1996;156:1267-76.

Fonarow GC: Consideraţii practice ale beta-blocantei în managementul pacientului post-infarct miocardic. Am Heart J 2005;149:984-93.

Haria M, Plosker GL, Markham A: Felodipină/metoprolol: O revizuire a formulării cu eliberare controlată cu doză fixă în gestionarea hipertensiunii esenţiale. Drugs 2000;59: 141-57.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină cronică stabilă - articol rezumat: Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitet on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003; 41:159-68.

Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ: Controverse în boala coronariană stabilă. Lancet 2006;367:69-78.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 Ghid actualizat pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adulţi - articol rezumat:

Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Task Force al Asociaţiei Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Tiraj 2005;112:1825-52.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al, ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-deviation myocardial infarct-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 guidelines for the management of patients with myocardial infarct). Tiraj 2004;110: 588-636.

Howell SJ, Sear JW, Foex P: Hipertensiune arterială, boală cardiacă hipertensivă şi risc cardiac perioperator. Br J Anaesth 2004; 92:570-83.

Houston MC, Hodge R: Sindroame de sevraj beta-adrenergice în hipertensiune arterială şi alte boli cardiovasculare. Am Heart J 1988;116:514-23.

Sica DA: Revizuirea farmacoterapiei: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. J Clin Hypertens 2005;7:485-8.

Weir MR, Gray JM, Pastor R şi colab: Diferite mecanisme de acţiune ale inhibării enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii hipertensivi alb-negru. Hypertension 1995;25:124-30.

Sehgal AR: Suprapunerea între albi şi negri ca răspuns la medicamentele antihipertensive. Hipertensiune arterială 2004;43:566-72.

Israili ZH, Hall WD: Inhibitori ECA: Utilizare diferenţială la pacienţii vârstnici cu hipertensiune arterială. Drugs Aging 1995;7:355-71.

Sica DA: Cinetica inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în insuficienţa renală. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 10): 513-20.

Zannad F: Trandolapril: Cum diferă de alţi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei? Droguri 1993; 46(Suppl 2):172-82.

Frishman WH, Ram CV, McMahon FG şi colab., pentru Grupul de studiu Benazepril/Amlodipină: Comparaţia dintre monoterapie cu amlodipină şi benazepril cu amlodipină plus benazepril la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică:

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele. J Clin Pharmacol 1995;35:1060-6.

Garg R, Yusuf S, pentru Grupul de colaborare privind studiile cu inhibitori ECA: Prezentare generală a studiilor randomizate ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. JAMA 1995;273:1450-6.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). Ghidurile de practică clinică K/DOQI privind hipertensiunea arterială şi agenţii antihipertensivi în boala cronică de rinichi. Am J Kidney Dis 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.

Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, et al: Ratele de mortalitate la pacienţii vârstnici care iau diferiţi inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei după infarct miocardic acut: un efect de clasă? Ann Intern Med 2004;141:102-12.

Vanhoutte PM: Disfuncţia endotelială şi inhibarea enzimei de conversie. Eur Heart J 1998;19(Suppl J):J7-J15.

Guazzi MD, Campodonico J, Celeste F şi colab.: Eficacitatea antihipertensivă a inhibării enzimei de conversie a angiotensinei şi contracarării aspirinei. Clin Pharmacol Ther 1998;63:79-86.

Schoolwerth A, Sica DA, Ballermann BJ, et al: Consideraţii renale în terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Consiliul pentru rinichi în bolile cardiovasculare şi Consiliul pentru cercetarea hipertensiunii arteriale al Asociaţiei Americane a Inimii. Tiraj 2001;104:1985-91.

Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, et al: angioedem indus de inhibitori ECA: incidenţă, prevenire şi management. Drug Saf 1998;18:171-88.

Israili ZH, Hall WD: Tuse şi edem angioneurotic asociat cu terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: o revizuire a literaturii şi a fiziopatologiei. Ann Intern Med 1992;117:234-42.

Hou FF, Zhang X, Zhang GH şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa benazeprilului pentru insuficienţa renală cronică avansată. N Engl J Med 2006;354:131-40.

Mancia G, Grassi G, Zanchetti A: Diabet nou debut şi medicamente antihipertensive. J Hypertens 2006;24:3-10.

Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ şi colab.: Efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi antagoniştilor receptorilor angiotensinei II asupra mortalităţii şi a rezultatelor renale în nefropatia diabetică: revizuire sistematică. BMJ 2004;329:828-39.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D şi colab: Efectele losartanului asupra rezultatelor renale şi cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie. N Engl J Med 2001;345:861-9.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR şi colab: Efectul renoprotector al antagonistului receptorilor de angiotensină irbesartan la pacienţii cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. N Engl J Med 2001;345:851-60.

Choi KL, Elliott WJ: Terapie antihipertensivă, antiproteinurică şi prevenirea infarctului miocardic şi a accidentului vascular cerebral. Curr Hypertens Rep 2005;7:367-73.

Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ şi colab: Meta-analiză a studiilor cu rezultate mari ale blocanţilor receptorilor de angiotensină în hipertensiune arterială. J Hum Hypertens 2006;20:37-43.

Sica DA, Schoolwerth A: Losartan si acid uric. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11:475-82.

Sica DA: Farmacologia clinică a antagoniştilor receptorilor de angiotensină. J Clin Hypertens 2001;3:45-9.

Maillard MP, Wurzner G, Nussberger J şi colab.: Blocarea comparativă a receptorilor de angiotensină II la voluntari sănătoşi: importanţa dozării. Clin Pharmacol Ther 2002;71:68-76.

Sica DA: Blocante ale receptorilor de angiotensină. J Clin Hypertens 2005;7:681-4.

Gradman AH, Lewin A, Bowling BT şi colab: Efecte comparative ale candesartan cilexetil şi losartan la pacienţii cu hipertensiune arterială sistemică. Grupul de studiu pentru compararea eficacităţii candesartanului versus losartanului (LUMANARE). Heart Dis 1999;1:52-7.

Doulton TW, He FJ, MacGregor GA: Revizuirea sistematică a inhibării combinate a enzimei de conversie a angiotensinei şi a blocării receptorilor angiotensinei în hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială 2005;45:880-6.

McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K şi colab.: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolica ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet 2003;362:767-71.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H şi colab.: Tratamentul combinat al blocantului receptorului de angiotensină II şi al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei în boala renală non-diabetică (COOPERATe): un studiu controlat randomizat. Lancet 2003; 361:117-24.

McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, et al: Blocanţii receptorilor de angiotensină şi riscul de infarct miocardic: revizuire sistematică. Br Med J 2005;331:883-9.

Sica DA, Black HR: Concepte actuale de farmacoterapie în hipertensiune arterială: angioedem legat de inhibitorii ECA: blocanţii receptorilor de angiotensină pot fi utilizaţi în siguranţă? J Clin Hypertens (Greenwich) 2002;4:375-80.

Bakris GL, Siomos M, Richardson D şi colab.: Inhibarea ECA sau blocarea receptorilor angiotensinei: Impactul asupra potasiului în insuficienţa renală. Kidney Int 2000;58:2084-92.

Sica DA: eterogenitatea clasei blocanţilor canalelor de calciu: Selectaţi aspecte de farmacocinetică şi farmacodinamică. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005;7(4 Suppl 1):21-6.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, şi colab.: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină adăugând perindopril la nevoie versus atenolol adăugând bendroflumetiazid după caz, în anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Lowering Arm: ASCOT controlat tricent aleatoriu tricent. Lancet 2005;366:895-906.

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Efectul agenţilor antihipertensivi asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană şi tensiune arterială normală: Studiul CAMELOT:

Un studiu randomizat controlat. JAMA 2004;292:2217-25.

Cappuccio FP, Antonios TFT, Markandu ND şi colab.: Efectul natriuretic acut al nifedipinei asupra diferitelor aporturi de sodiu în hipertensiunea esenţială: Dovezi pentru efectul tubular distal?

J Hum Hypertens 1994;8:627-30.

Fiad TM, Cunningham SK, Hayes FJ şi colab: Efectele tratamentului cu nifedipină asupra axei renină-angiotensină-aldosteron. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:457-60.

White WB, Johnson MF, Black HR şi colab: Efecte de sex şi vârstă asupra tensiunii arteriale ambulatorie şi a răspunsurilor la ritmul cardiac la terapia antihipertensivă. Am J Hypertens 2001; 14:1239-47.

Gradman AH: Tratamentul hipertensiunii arteriale cu felodipină la pacienţii cu boli concomitente. Clin Cardiol 1993;16: 294-301.

Chew CY, Hecht HS, Collett JT şi colab: Influenţa severităţii disfuncţiei ventriculare asupra răspunsurilor hemodinamice la verapamilul administrat intravenos în boala cardiacă ischemică. Am J Cardiol 1981;47:917-22.

Agodoa LY, Appel L, Bakris G şi colab., pentru Grupul de studiu African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK): Efectul ramipril vs amlodipină asupra rezultatelor renale în nefroscleroza hipertensivă: un studiu controlat randomizat.

J Am Med Assoc 2001;285:2719-28.

Slataper R, Vicknair N, Sadler R şi colab: Efecte comparative ale diferitelor tratamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale diabetice. Arch Intern Med 1993;153:973-80.

Fogari R, Corea L, Cardoni O, et al: Terapia combinată cu benazepril şi amlodipină în tratamentul hipertensiunii arteriale controlată inadecvat de un inhibitor ECA singur. J Cardiovasc Pharmacol 1997;30:497-503.

Brown MJ, Dickerson JE: Blocarea alfa şi antagonismul calciului: o combinaţie eficientă şi bine tolerată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente. J Hypertens 1995; 13:701-7.

Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ: Efectele verapamilului şi trandolaprilului în tratamentul hipertensiunii arteriale. Grupul de studiu Trandolapril. Am J Hypertens 1998;11:322-7.

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM şi colab.:

Un antagonist de calciu vs o strategie de tratament al hipertensiunii arteriale non-antagonist de calciu pentru pacienţii cu boală coronariană. Studiul internaţional Verapamil-Trandolapril (INVEST): un studiu controlat randomizat. JAMA 2003;290: 2805-16.

Staessen JA, Wang JG, Thijs L şi colab.: Protecţie cardiovasculară şi reducerea tensiunii arteriale: o meta-analiză. Lancet. 2001; 358:1305-15.

Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F şi colab: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţi ai canalelor de calciu pentru bolile coronariene şi prevenirea accidentului vascular cerebral. Hipertensiune arterială 2005; 46:386-92.

Sica DA: Blocante ale canalelor de calciu. J Clin Hypertens 2006; 8:53-6.

Sica DA: Edemul periferic blocant al canalelor de calciu — poate fi rezolvat? J Clin Hypertens 2003;5:291-4, 297.

Kane GC, Lipsky JJ: Interacţiuni medicament-suc de grapefruit. Mayo Clin Proc 2000;75:933-42.

Martin JE, Daoud AJ, Schroeder TJ şi colab.: potenţialul clinic şi economic al interacţiunilor medicamentoase cu ciclosporină. Pharmacoeconomics 1999;15:317-37.

Sica DA: Blocante alfa1-adrenergice: Consideraţii de utilizare curentă. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005;7:757-62.

Black HR, Sollins JS, Garofalo JL: Adăugarea de doxazosin la regimul terapeutic al pacienţilor hipertensivi controlaţi inadecvat cu alte medicamente antihipertensive:

Un studiu randomizat, controlat cu placebo. Am J Hypertens 2000;13:468-74.

Black HR: Doxazosin ca terapie combinată pentru pacienţii cu hipertensiune arterială în stadiul 1 şi 2. J Cardiovasc Pharmacol 2003;41:866-9.

Carruthers SG: Efectele adverse ale medicamentelor blocante alfa1-adrenergice. Drug Saf 1994;11:12-20.

Bauer JH, Jones LB, Gaddy P: Efectele terapiei cu prazosin asupra tensiunii arteriale, funcţiei renale şi compoziţia fluidelor corporale. Arch Intern Med 1984;114:1196-200.

Stafford RS, Furberg CD, Finkelstein SN, et al: Impactul rezultatelor studiilor clinice asupra tendinţelor naţionale în prescrierea alfa-blocantelor, 1996-2002. JAMA 2004;291:54-62.

Comitetul de ghiduri de practică AUA: ghiduri AUA privind managementul hiperplaziei benigne de prostată (2003). Capitolul 1L Diagnostic şi recomandări de tratament. J Urol 2003; 170:530-47.

White WB, Moon T: Tratamentul hiperplaziei benigne de prostată la bărbaţii hipertensivi. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005; 7:212-7.

Webster J, Koch HF: Aspecte ale tolerabilităţii medicamentelor antihipertensive cu acţiune centrală. J Cardiovasc Pharmacol 1996;27: S49-S54.

Goldberg M, Gehr M: Efectele agoniştilor alfa 2 asupra funcţiei renale la oamenii hipertensivi. J Cardiovasc Pharmacol 1985;7(Suppl 8):S34-S37.

Sica DA, Grubbs R: Clonidina transdermală: Consideraţii terapeutice. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005;7:558-62.

Houston MC: Tratamentul urgenţelor şi urgenţelor hipertensive cu încărcare şi titrare cu clonidină orală. Arch Intern Med 1986;146:586-9.

Domino LE, Domino SE, Stockstill MS: Relaţia dintre concentraţiile plasmatice de clonidină şi presiunea arterială medie în timpul unei supradoze accidentale de clonidină. Br J Clin Pharmacol 1986;21:71-4.

Tham TC, Guy S, McDermott BJ şi colab.: Dependenţa de doză a activităţii antagoniste a receptorilor alfa şi beta-adrenergici a carvedilolului la om. Br J Clin Pharmacol 1995;40:19-23.

McAreavey D, Ramsey LE, Latham L, et al: „Al treilea medicament" studiu: Studiu comparativ al agenţilor antihipertensivi adăugaţi la tratament atunci când tensiunea arterială rămâne necontrolată de un beta-blocant plus diuretic tiazidic. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 288:106-11.

Weidmann P, De Chatel R, Ziegler WH şi colab.: Blocarea alfa şi beta adrenergică cu labetalol administrat oral în hipertensiune arterială: studii asupra volumului sanguin, reninei plasmatice şi excreţiei de aldosteron şi catecolamine. Am J Cardiol 1978; 41:570-6.

Gay GR, Loper KA: Utilizarea labetalolului în gestionarea crizei cocainei. Ann Emerg Med 1988;17:282-3.

Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE şi colab: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004;292:2227-36.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al: Carvedilol sau Metoprolol European Trial Investigators: Comparaţie dintre carvedilol şi metoprolol asupra rezultatelor clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet 2003;362:7-13.

Krum H, Mohacsi P, Katus HA, et al: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Sunt necesare beta-blocante la pacienţii cărora li se administrează spironolactonă pentru insuficienţă cardiacă cronică severă? O analiză a studiului COPERNICUS. Am Heart J 2006;151:55-61.

Montan S: Medicamente utilizate în bolile hipertensive în timpul sarcinii. Curr Opin Obstet Gynecol 2004;16:111-5.

Elkayam U, Bitar F: Efectele nitraţilor şi hidralazinei în insuficienţa cardiacă: dovezi clinice înainte de studiul despre insuficienţa cardiacă afro-americană. Am J Cardiol 2005;96:37i-43i.

Sica DA: Minoxidil: un vasodilatator subutilizat pentru hipertensiunea arterială rezistentă sau severă. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004; 6:283-7.

Ofiţeri şi coordonatori ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. Rezultate majore la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat randomizaţi la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Oparil S, Miller AP: Sexul şi tensiunea arterială. J Clin Hypertens (Greenwich) 2005;7:300-9.

Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP şi colab.: Efectul tratamentului cu medicamente antihipertensive asupra rezultatelor cardiovasculare la femei şi bărbaţi: o meta-analiză a datelor individuale ale pacienţilor din studii randomizate, controlate. Anchetatorii INDANA. Ann Intern Med 1997;126:761-7.

Wassertheil-Smoller S, Psaty B, Greenland P, et al: Asocierea dintre rezultatele cardiovasculare şi tratamentul cu medicamente antihipertensive la femeile în vârstă. JAMA 2004;292:2849-59.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J şi colab.: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med 2000;342:145-53.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE):

Un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet 2002;359: 995-1003.

Morton DJ, Barrett-Connor EL, et al: tiazidele şi densitatea minerală osoasă la bărbaţi şi femei în vârstă. Am J Epidemiol 1994;139:1107-15.

Lewis CE, Grandits GA, Flack J, et al: Eficacitatea şi toleranţa tratamentului antihipertensiv la bărbaţi şi femei cu hipertensiune diastolică în stadiul I. Ann Intern Med 1996;156:377-85.

Clark BA, Shannon RP, Rosa RM şi colab.: Susceptibilitate crescută la hiponatremia indusă de tiazide la vârstnici. J Am Soc Nephrol 1994;5:1106-11.

Os I, Bratland B, Dahlof B şi colab: Preponderenţa feminină pentru tusea indusă de lisinopril în hipertensiune arterială. Am J Hypertens 1994;7:1012-15.

Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF şi colab.: Efectele antihipertensive ale amlodipinei legate de sex şi vârstă. Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Am J Cardiol 1996;77:713-22.

Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE şi colab.: fetopatie cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinelor. J Am Soc Nephrol 1993;3:1575-82.

Hertz RP, Unger AN, Cornell JA, et al: Disparităţi rasiale în prevalenţa, conştientizarea şi managementul hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med 2005;165:2098-104.

Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, et al: Hipertrofia ventriculară stângă este mai răspândită la negri decât la albi în populaţia generală: Studiul inimii de la Dallas. Hipertensiune arterială 2005;46:124-9.

McClellan WM: Epidemiologie şi factori de risc pentru boala cronică de rinichi. Med Clin North Am 2005;89:419-45.

Thomas KL, East MA, Velazquez EJ, şi colab.: Rezultatele după rasă şi etiologia pacienţilor cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă. Am J Cardiol 2005;96:956-63.

Cruickshank JK, Mzayek F, Liu L şi colab.: Originile diferenţei „Negru/Alb” în tensiunea arterială: Rolurile greutăţii la naştere, creşterea postnatală, tensiunea arterială timpurie şi dimensiunea corpului adolescentului. Tiraj 2005;111:1932-7.

Agyemang C, Bhopal R, Bruijnzeels M, et al: Scăderea tensiunii arteriale nocturne la persoanele de origine africană şi sud-asiatică diferă de cea din populaţiile albe europene?

O revizuire sistematică şi meta-analiză. J Hypertens 2005; 23:913-20.

Grim CE, Cowley AW, Hamet P, et al: Hyperaldosteronism and hypertension. Hipertensiune arterială 2005;45:766-72.

Okonofua EC, Cutler NE, Lackland DT şi colab: Diferenţele etnice la americanii în vârstă: conştientizare, cunoştinţe şi credinţe despre hipertensiune arterială. Am J Hypertens 2005;18:972-9.

LaRosa JC, Brown CD: Factori de risc cardiovascular în minorităţi. Am J Med 2005;118:1314-22.

Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, et al: Starea disparităţilor în sănătatea cardiovasculară în Statele Unite. Tiraj 2005;111:1233-41.

Saunders E, Weir MW, Kong BW şi colab.: O comparaţie a eficacităţii şi siguranţei unui beta-blocant, a unui blocant al canalelor de calciu şi a unui inhibitor al enzimei de conversie la negrii hipertensivi. Arch Intern Med 1990;150:1707-13.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab: Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049-57.

Safar ME: Hipertensiunea sistolică la vârstnici: proprietăţile mecanice ale peretelui arterial şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron. J Hypertens 2005;23:673-81.

Kannel WB, Dawber T: Perspective asupra hipertensiunii sistolice: Studiul Framingham. Circulation 1980;61:1179-82.

Nilsson PM: Reducerea riscului de accident vascular cerebral la pacienţii vârstnici cu hipertensiune arterială: o revizuire critică a eficacităţii medicamentelor antihipertensive. Drugs Aging 2005;22:517-24.

Wright JC, Looney SW: Prevalenţa manevrei Osler pozitive la 3387 de persoane examinate pentru Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP). J Hum Hypertens 1997;11:285-9.

Wang JG, Staessen JA, Franklin SS şi colab: Scăderea tensiunii arteriale sistolice şi diastolice ca factori determinanţi ai rezultatului cardiovascular. Hipertensiune arterială 2005;45:907-13.

Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al, pentru Hypertension Systolic in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Comparaţie randomizată dublu-orb a placebo şi a tratamentului activ pentru pacienţii mai în vârstă cu hipertensiune sistolica izolată. Lancet 1997;350:757-64.

Abraham K, Lowenthal DT: Hipertensiunea la vârstnici.

În Oparil S, Weber M (eds): Hipertensiune: un însoţitor pentru Brenner şi Rector's The Kidney. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp. 551-8.

Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM: Hipertensiunea sistolică la persoanele în vârstă. JAMA 2004;292:1074-80.

Staessen JA, Gasowski J, Wang JG şi colab: Riscurile hipertensiunii sistolice izolate netratate şi tratate la vârstnici: metaanaliza trialurilor rezultate. Lancet 2000;355:865-72.

Rudd P: Clinicienii şi pacienţii cu hipertensiune arterială: probleme nerezolvate despre complianţă. Am Heart J 1995;130:572-9.

Finnerty FA Jr: Terapia redusă versus terapia intermitentă în hipertensiunea sistemică. Am J Cardiol 1990;66: 1373-4.

Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA şi colab., pentru Grupul de cercetare colaborativă TONE: Reducerea sodiului şi pierderea în greutate în tratamentul hipertensiunii arteriale la persoanele în vârstă:

Un studiu randomizat controlat de intervenţii non-farmacologice la vârstnici [TONE]. JAMA 1998;279:839-46.

Pool JL: Este timpul să trecem la combinaţii cu mai multe medicamente? Am J Hypertens 2003;16:36S-40S.

Hipertensiune arterială secundară:

Cauze endocrine

William F. Young, Jr.

CUPRINS CAPITOLUL

Feocromocitom 600 Sindromul Cushing 609

Aldosteronismul primar 605 Boala tiroidiană şi paratiroidiană 609

Alte forme de exces de mineralocorticoizi 608 Acromegalie 610

Hipertensiunea arterială poate fi prezentarea inițială a multor tulburări endocrine (Tabelul 32-1). Deşi cauzele endocrine ale hipertensiunii arteriale sunt neobişnuite, un diagnostic precis oferă clinicienilor o oportunitate unică de tratament, adică să ofere o vindecare chirurgicală sau să obțină un răspuns dramatic cu terapie farmacologică.1 Abordările terapeutice ale tulburărilor endocrine - variind de la cauzele suprarenale clasice ale hipertensiunii arteriale (de exemplu, feocromocitoma) la hipertensiune arterială primară şi hipertensiune arterială dependentă. (de exemplu, sindromul Cushing şi acromegalia) — sunt analizate în acest capitol.

FEOCHROMOCITOM

Tumorile producătoare de catecolamine care apar din celulele cromafine ale medulei suprarenale şi ale ganglionilor simpatici sunt denumite feocromocitoame şi, respectiv, paraganglioame secretoare de catecolamine (sau feocromocitoame extrasuprarenale). Deoarece prezentările clinice ale acestor tulburări şi abordările terapeutice ale acestora sunt similare, termenul feocromocitom este folosit pentru a se referi atât la feocromocitoame suprarenale, cât şi la paraganglioame secretoare de catecolamine.

Prezentare

Deşi tumorile secretoare de catecolamine sunt rare (incidenţă anuală de 2 până la 8 cazuri la 1 milion de persoane),1a este important să suspectăm, să confirmăm, să localizaţi şi să rezecţionăm aceste tumori deoarece (1) hipertensiunea asociată este vindecabilă prin îndepărtarea chirurgicală a tumorii; (2) există riscul unui paroxism letal; (3) cel puțin 10% dintre tumori sunt maligne; şi (4) 10% până la 20% sunt familiale, iar detectarea acestei tumori la proband poate duce la un diagnostic precoce la alți membri ai familiei. Aceste tumori apar cu frecvenţă egală la bărbaţi şi femei, în principal în deceniile a treia, a patra şi a cincea. Pacienţii care adăpostesc tumori secretoare de catecolamine pot fi asimptomatici şi prezintă o masă suprarenală descoperită întâmplător la imagistica computerizată.2 Cu toate acestea, simptomele sunt de obicei prezente şi datorită efectelor farmacologice ale nivelurilor excesive de catecolamine sau hormoni peptidici cosecretaţi (Tabelul 32-2).3 Hipertensiunea arterială sau paroxismală rezultată poate fi susținută. Simptomele episodice pot apărea în vrăji sau paroxisme, care pot fi extrem de variabile în prezentare.

Feocromocitom sindromic

Aproximativ 10% până la 20% dintre pacienții cu tumori secretoare de catecolamine au mutații ale liniei germinale asociate (mutații moştenite prezente în toate celulele corpului) în gene cunoscute ca cauzează boli genetice.4,5 Sindroamele neurocristopatice familiale asociate cu feocromocitomul suprarenal includ neoplazia endocrină multiplă (MEN, de tip mecromoducromoduroidal) carcinom şi hiperparatiroidism) şi tip 2B (MEN 2B) (feocromocitom, carcinom medular tiroidian, neuroame mucoase, nervi corneeni îngroşaţi,

ganglioneuromatoză intestinală și habitus al corpului marfanoid); neurofibromatoza tip 1 (NF1); boala von Hippel-Lindau (VHL) (feocromocitom, angioame retiniene, hemangioblastom cerebelos, chisturi renale şi pancreatice şi carcinom cu celule renale); feocromocitom familial (mutaţii specifice încă de identificat); şi paragangliom familial. Un alt sindrom asociat cu tumorile secretoare de catecolamine care nu pare a fi moştenit este triada Carney (leiomiosarcom gastric, condrom pulmonar şi feocromocitom extrasuprarenal).6

Paragangliomul familial este o afecţiune autosomal dominantă caracterizată prin paraganglioame care sunt localizate cel mai adesea în cap şi gât, dar au fost întâlnite şi în torace, abdomen, medula suprarenală, pelvis şi vezica urinară. Apariţia hipersecreţiei de catecolamine în paragangliomul familial depinde de localizarea tumorii; aproximativ 5% din paraganglioamele capului şi gâtului şi 50% din paraganglioamele abdominale sunt tumori producătoare de hormoni.7 Paragangliomul familial este cauzat de mutaţii ale genelor subunităţii succinat dehidrogenazei (SDH; succinat-ubichinona oxidoreductază) SDHB, SDHC, SDHD, care cuprind porţiuni ale complexului mitocondrial crescut de mutaţii maligne SDHB II. paragangliom.9,10

Diagnostic

Abordarea diagnostică a tumorilor producătoare de catecolamine este împărţită în două serii de studii (Fig. 32-1). În primul rând, diagnosticul unei tumori producătoare de catecolamine trebuie suspectat şi apoi confirmat biochimic prin concentraţii crescute de catecolamine şi metanefrine fracţionate în urină sau plasmă. Ratele de excreţie urinară de 24 de ore ale

Dependent de suprarenale

Feocromocitom

Aldosteronismul primar

Hiperdeoxicorticosteronism

Hiperplazia suprarenală congenitală

11 Deficit de Ş-hidroxilază

17a-deficit de hidroxilază

Tumora producătoare de deoxicorticosteron

Rezistenţa primară la cortizol

sindromul Cushing

Exces aparent de mineralocorticoizi (AME)/

Deficit de 11 p-hidroxisteroid dehidrogenază

Genetic

Tip 1 AME

Tip 2 AME

Dobândit

Ingestia de lemn dulce sau carbenoxolonă (AME de tip 1)

Sindromul Cushing (AME de tip 2)

Dependent de tiroidă

Hipotiroidismul

Hipertiroidismul

Dependent de paratiroidă

Hiperparatiroidism

Dependent de hipofizar

Acromegalie

sindromul Cushing

catecolaminele (norepinefrină, epinefrină şi dopamină) şi metanefrinele fracţionate sunt testele de elecţie pentru screeningul tumorilor secretoare de catecolamine (vezi Fig. 32-1).11 Măsurarea concentraţiilor de metanefrine fracţionate în plasmă este, de asemenea, utilă în screening-ul pentru feocromocitom.11,12.

Următorul pas este localizarea tumorii producătoare de catecolamine pentru a ghida abordarea chirurgicală. Imagistica suprarenală şi abdominală asistată de computer (imagistica prin rezonanţă magnetică [IRM] sau tomografia computerizată [CT]) este primul test de localizare. Aproximativ 98% dintre aceste tumori sunt în abdomen, cu aproximativ 90% dintre ele în glandele suprarenale.13 Dacă constatările la imagistica abdominală sunt negative, este indicată localizarea scintigrafică cu [123I]metaiodobenzilguanidină (123I-MIBG). Discuţii amănunţite despre investigaţia diagnostică a tumorilor producătoare de catecolamine pot fi găsite în altă parte.14

Principii de tratament

Tratamentul de elecţie pentru feocromocitom este rezecţia chirurgicală. Majoritatea tumorilor sunt benigne şi pot fi excizate total. Cu toate acestea, preoperator, efectele cronice şi acute ale excesului de catecolamine circulante ar trebui inversate.

Management preoperator

Blocarea a- şi Ş-adrenergică combinată este necesară preoperator pentru a controla tensiunea arterială şi pentru a preveni intra-

Tabelul 32-2 Semne şi simptome asociate cu

Tumori secretoare de catecolamine

Legat de vrajă

Durere de cap

Palpitaţii

Diaforeza

Dureri epigastrice şi toracice

Paloare

Greaţă

Dispneea

Anxietate

Hipertensiune arterială

Tremor

Cronic

Hipertensiune arterială

Hipotensiunea ortostatică

Retinopatie de gradul II până la IV

Tremor

Febră

Pierdere în greutate

Insuficienţă cardiacă congestivă - cardiomiopatie dilatată sau hipertrofică

Hiperglicemie

Constipaţie

Hematurie nedureroasă (asociată cu paragangliomul vezicii urinare)

Simptome dependente de secreţia de hormoni ectopici (de exemplu, CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP)

Nu este tipic pentru feocromocitom

Flushing

ACTH, hormon adrenocorticotrop; CRH, hormon de eliberare a corticotropinei; GHRH, hormon de eliberare a hormonului de creştere; PTH-RP, peptidă înrudită cu hormonul paratiroidian; VIP, polipeptid intestinal vasoactiv.

Modificat din Young WF Jr: Pheochromocytoma: 1926-1993. Trends Endocrinol Metab 1993;4:122-7.

crize hipertensive operatorii. a-Blocarea adrenergică trebuie începută cu 7 până la 10 zile preoperator pentru a permite extinderea volumului sanguin contractat. În perioada preoperatorie se recomandă o dietă liberală cu sare. După ce s-a realizat un blocaj a-adrenergic adecvat, se iniţiază blocarea Ş-adrenergică, de obicei aproximativ 3 zile preoperator. Ecocardiografia efectuată preoperator poate fi utilă în depistarea cardiomiopatiei catecolamine.

a-Blocarea adrenergică

Fenoxibenzamina este un agent de blocare a-adrenergic ireversibil, cu acţiune prelungită (Tabelul 32-3). Efectele administrării zilnice sunt cumulate timp de aproape o săptămână şi aproximativ 25% dintr-o doză orală este absorbită. Fenoxibenzamina este disponibilă în capsule de 10 mg. Doza iniţială este de 10 mg pe cale orală de una până la două ori pe zi, iar doza este crescută cu 10 până la 20 mg la fiecare 2 până la 3 zile, după cum este necesar, pentru a controla tensiunea arterială şi vrăji. Doza medie este de 20 până la 100 mg/zi. Tensiunea arterială ţintă este mai mică de 120/80 mm Hg pe scaun, cu tensiunea arterială sistolică mai mare de 90 mm Hg în picioare. Acestea vizează sângele

valorile presiunii pot fi modificate pe baza vârstei şi a bolii comorbide. Efectele secundare includ hipotensiune arterială posturală, tahicardie, mioză, congestie nazală, inhibarea ejaculării, diaree şi oboseală. Prazosin, terazosin şi doxazosin sunt agenţi blocanţi selectivi a1-adrenergici. Deoarece aceşti agenţi au un profil de efecte secundare mai favorabil, ei pot fi preferaţi fenoxibenzaminei atunci când este indicat un tratament farmacologic pe termen lung (de exemplu, pentru feocromocitomul metastatic uşor activ din punct de vedere metabolic). Cu toate acestea, fenoxibenzamina este medicamentul preferat pentru pregătirea preoperatorie deoarece asigură blocarea adrenergică de lungă durată. Blocarea eficientă a-adrenergică permite extinderea volumului sanguin, care este de obicei sever redus din cauza vasoconstricţiei adrenergice excesive.

Ş-Blocada adrenergică

Un antagonist Ş-adrenergic trebuie administrat numai după ce blocarea a-adrenergică este eficientă, deoarece blocarea Ş-adrenergică în monoterapie poate creşte severitatea hipertensiunii prin stimulare a-adrenergică fără opoziţie. Blocajul Ş-adrenergic preoperator este indicat pentru controlul tahicardiei asociate atât cu concentraţiile mari de catecolamine circulante, cât şi cu blocarea a-adrenergică. Se indică prudenţă dacă pacientul are astm sau insuficienţă cardiacă congestivă. Un exces cronic de catecolamine poate produce miocardiopatie, iar blocarea Ş-adrenergică poate duce la edem pulmonar acut. Pot fi utilizaţi blocante Ş-adrenergice necardioselective, cum ar fi propranolol şi nadolol, sau blocante Ş-adrenergice cardioselective, cum ar fi atenolol şi metoprolol. Mecanismele de acţiune, căile de metabolism, dozele şi efectele secundare ale blocantelor Ş-adrenergice sunt discutate în Capitolul 5. La iniţierea tratamentului cu un blocant Ş-adrenergic, medicamentul trebuie început cu o doză mică. De exemplu, propranololul este de obicei început la o doză de 10 mg pe cale orală la fiecare 6 ore la cel puţin 4 până la 7 zile după iniţierea blocajului a-adrenergic. Doza este crescută după cum este necesar pentru a controla tahicardia.

Labetalolul prezintă atât activităţi selective de blocare a1-adrenergică, cât şi neselectivă Ş-adrenergică într-un raport de aproximativ 1:3 (vezi Tabelul 32-3). Au fost raportate răspunsuri hipertensive paradoxale la pacienţii cu feocromocitom trataţi cu labetalol, probabil din cauza blocării a-adrenergice incomplete. Prin urmare, siguranţa labetalolului ca terapie primară este controversată.

Tabel 32-3 Medicamente administrate pe cale orală utilizate pentru a trata feocromocitomul

Dozaj, mg/zi*

Efecte secundare iniţiale maxime ale medicamentului

Hipotensiune arterială posturală, tahicardie, mioză, congestie nazală, diaree, inhibarea ejaculării, oboseală

Efectul primei doze, ameţeli, somnolenţă, dureri de cap, oboseală, palpitaţii, greaţă

Efectul primei doze, astenie, vedere încețoșată, ameţeli, congestie nazală, greaţă, edem periferic, palpitaţii, somnolenţă

Efect de primă doză, ortostazie, edem periferic, oboseală, somnolenţă

Ameţeli, oboseală, greaţă, congestie nazală, impotenţă

Blocante ale canalelor de calciu

Nicardipină cu eliberare susţinută 60-120*

Inhibitor al sintezei catecolaminei a-metil —pL-tirozină 1000*-4000*

(metirozina)

Edem, ameţeli, cefalee, înroşire, greaţă, dispepsie

*Se administrează o dată pe zi, dacă nu se indică altfel. *Se administrează în două prize pe zi.

*Se administrează în trei sau patru doze zilnic.

Inhibitor al sintezei catecolaminelor

Rareori, agenţii de blocare a- şi Ş-adrenergici pot fi ineficienţi sau prost toleraţi şi este necesară o abordare medicală alternativă. a-Metil-pL-tirozina (metirozina) inhibă sinteza catecolaminelor prin blocarea enzimei tirozin hidroxilazei. Metirozina este absorbită rapid din tractul gastro-intestinal şi cea mai mare parte este excretată nemodificată prin urină. Metirozina este disponibilă sub formă de capsule de 250 mg (vezi Tabelul 32-3). Doza iniţială este de 250 mg pe cale orală de patru ori pe zi. Doza poate fi crescută cu 500 mg/zi, la fiecare 1 sau 2 zile, până la maximum 4 g/zi (1 g de patru ori pe zi), după cum este necesar pentru controlul tensiunii arteriale. Efectele secundare includ sedare, somnolenţă, depresie, diaree, anxietate, coşmaruri, cristalurie şi urolitiază, galactoree şi manifestări extrapiramidale. Prin urmare, acest agent trebuie utilizat numai după ce alţi agenţi au fost ineficienţi. Efectele extrapiramidale ale fenotiazinelor sau haloperidolului pot fi potenţate, iar utilizarea lor concomitentă cu metirozină trebuie evitată. Aportul ridicat de lichide pentru a evita cristaluria este recomandat oricărui pacient care ia mai mult de 2 g pe zi. Metirozina este utilă în special pentru pacienţii care, din motive cardiopulmonare, nu pot fi trataţi cu blocare combinată a- şi Ş-adrenergică.

Blocante ale canalelor de calciu

Blocanţii canalelor de calciu, care blochează transportul de calciu mediat de norepinefrină în muşchiul neted vascular, au fost utilizaţi cu succes în mai multe centre medicale pentru a pregăti preoperator pacienţii cu feocromocitom.15-17 Nicardipina este cel mai frecvent utilizat blocant al canalelor de calciu în acest context. Nicardipina se administrează pe cale

orală pentru a controla tensiunea arterială preoperator şi se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă intraoperator. Atunci când blocantele canalelor de calciu sunt utilizate ca mod principal de terapie antihipertensivă, acestea par a fi la fel de eficiente ca blocarea adrenergică a şi Ş.

Crize hipertensive acute

Crizele hipertensive acute pot apărea înainte sau în timpul intervenţiei chirurgicale şi trebuie tratate cu nitroprusiat, fentolamină sau nicardipină administrate intravenos (Tabelul 32-4) (vezi capitolul 5). Fentolamina este un blocant a-adrenergic neselectiv, cu acţiune scurtă, disponibil sub formă liofilizată în flacoane de 5 mg. Se administrează o doză de testare iniţială de 1 mg şi, dacă este necesar, se repetă bolusuri de 5 mg sau perfuzie continuă. Răspunsul la fentolamină este maxim în 2 până la 3 minute după o injecţie în bolus şi durează 10 până la 15 minute. Perfuzia de nicardipină se iniţiază cu 5,0 mg/oră, iar viteza de perfuzie poate fi crescută cu 2,5 mg/oră la fiecare 15 minute până la un maxim de 15,0 mg/oră. Utilizarea nitroprusiatului este discutată mai târziu.

Anestezie şi Chirurgie

Rezecţia unei tumori secretoare de catecolamine este o procedură chirurgicală cu risc ridicat şi este necesară o echipă de chirurg/anestezist cu experienţă. Ultimele doze orale de blocante a- şi Ş-adrenergice pot fi administrate pe cale orală dimineaţa devreme în ziua operaţiei. Fentanilul, ketamina şi morfina trebuie evitate deoarece pot stimula potenţial eliberarea de catecolamine dintr-un feocromocitom.18 De asemenea, blocarea sistemului nervos parasimpatic cu atropină trebuie evitată din cauza tahicardiei asociate. Anestezia poate fi indusă prin injectarea intravenoasă de propofol, etomidat sau barbiturice în combinaţie cu opioide sintetice.18 Majoritatea gazelor anestezice pot fi utilizate, dar halotanul şi desfluranul trebuie evitate. Variabilele cardiovasculare şi hemodinamice trebuie monitorizate îndeaproape. Este necesară măsurarea continuă a presiunii intra-arteriale şi a ritmului cardiac. Dacă pacientul are insuficienţă cardiacă congestivă sau cardiacă scăzută

îndepărtat. Adrenalectomia laparoscopică pentru feocromocitom trebuie transformată în suprarenectomie deschisă pentru disecţie dificilă, invazie, aderenţe sau lipsa de experienţă a chirurgului.25 Dacă tumora este malignă, trebuie îndepărtată cât mai mult posibil. Dacă o adrenalectomie bilaterală este planificată preoperator, pacientul trebuie să primească acoperire de stres cu glucocorticoizi în timp ce aşteaptă transferul în sala de operaţie. Acoperirea cu glucocorticoizi trebuie iniţiată în sala de operaţie dacă este necesară o adrenectomie bilaterală neaşteptată. Adrenalectomiile bilaterale care economisesc corticale au fost utilizate pentru a trata pacienţii cu MEN 2 şi boală VHL.26 Cu toate acestea, la pacienţii cu MEN 2, există îngrijorarea de a lăsa în urmă ţesutul medular suprarenal rezidual şi de a creşte astfel riscul de recidivă a feocromocitomului. Un abord chirurgical

abdominal pe linia mediană anterioară este indicat pentru paraganglioamele abdominale. Paraganglioamele gâtului, toracelui şi vezicii urinare necesită abordări specializate.

Hipotensiunea arterială poate apărea după rezecţia chirurgicală a feocromocitomului şi trebuie tratată cu lichide şi doze mici, intermitente, de agenţi presori intravenosi. Hipotensiunea arterială postoperatorie este mai puţin frecventă la pacienţii care au avut un blocaj adrenergic preoperator adecvat. Dacă ambele glande suprarenale au fost manipulate în timpul intervenţiei chirurgicale, insuficienţa corticosuprarenală ar trebui considerată o cauză potenţială a hipotensiunii postoperatorii. Deoarece hipoglicemia poate apărea în perioada imediat postoperatorie, nivelurile de glucoză din sânge trebuie monitorizate, iar lichidul administrat intravenos trebuie să conţină 5% dextroză.

Tensiunea arterială este de obicei normală până la externarea din spital, dar unii pacienţi rămân hipertensivi timp de până la 4 până la 8 săptămâni postoperator. Hipertensiunea arterială persistentă de lungă durată apare şi poate fi legată de ligatura accidentală a unei artere renale polare, resetarea baroreceptorilor, modificări hemodinamice, modificări structurale ale vaselor de sânge, sensibilitate alterată a vaselor la substanţele presoare, modificări funcţionale sau structurale renale sau hipertensiune primară coincidente.

Urmărire postoperatorie pe termen lung

La aproximativ 1 până la 2 săptămâni după intervenţie chirurgicală, catecolaminele şi metanefrinele trebuie măsurate prin colectarea unui eşantion de urină de 24 de ore. Dacă nivelurile sunt normale, rezecţia feocromocitomului trebuie considerată completă. Rata de supravieţuire după îndepărtarea unui feocromocitom benign este aproape aceea a martorilor normale, potrivite pentru vârstă şi sex. Nivelurile crescute de catecolamine şi metanefrine detectate postoperator sunt în concordanţă cu tumora reziduală, fie o a doua leziune primară, fie metastaze oculte. Dacă a fost efectuată adrenalectomia bilaterală, se prescrie terapia de substituţie cu glucocorticoizi şi mineralocorticoizi pe tot parcursul vieţii. Excreţia urinară timp de douăzeci şi patru de ore a catecolaminelor şi metanefrinelor fracţionate sau metanefrinelor plasmatice fracţionate trebuie verificată anual pe viaţă. Testele biochimice anuale evaluează boala metastatică, recurenţa tumorii în patul suprarenal sau apariţia întârziată a mai multor tumori primare. Ratele de recurenţă sunt cele mai ridicate pentru pacienţii cu boală familială, feocromocitom suprarenal drept sau paragangliom.27 Urmărirea CT sau RMN nu este necesară decât dacă metanefrinele sau catecolaminele, sau ambele, devin crescute sau tumora originală a fost asociată cu un exces minim de catecolamine.

Testarea genetică ar trebui luată în considerare pentru pacienţii cu una sau mai multe dintre următoarele: antecedente familiale de feocromocie

toma, paragangliom sau orice semn care sugerează o cauză genetică (de exemplu, angioame retiniene, pistrui axilar, pete cafe-au-lait, tumoră cerebeloasă, carcinom medular tiroidian (MTC), hiperparatiroidism).28 În plus, toate rudele de gradul I ale unui pacient cu feocromocitom sau paragangliom ar trebui să aibă testare biochimică sau fracţiunea

paragangliomului44. metanefrine şi catecolamine). Dacă testarea mutaţiilor la un pacient este pozitivă, rudele de gradul întâi ar trebui să aibă un screening în pas (de exemplu, părinţii în primul rând).

Feocromocitom malign

Este dificilă distincţia între tumorile secretoare de catecolamine benigne şi maligne pe baza caracteristicilor clinice, biochimice sau histopatologice.29 Malignitatea este rară la pacienţii cu sindrom suprarenal familial, dar frecventă la cei cu paragangliom familial cauzat de mutaţii în SDHB. Deşi rata medie de supravieţuire la 5 ani pentru pacienţii cu feocromocitom malign este mai mică de 50%, prognosticul este variabil: Aproximativ 50% dintre pacienţi au o formă indolentă a bolii, cu o speranţă de viaţă de peste 20 de ani, iar ceilalţi 50% au boala rapid progresivă, cu decesul în decurs de 1 până la 3 ani. Locurile metastatice includ ţesutul local, ficatul, oasele, plămânii şi ganglionii limfatici. Leziunile metastatice trebuie rezecate dacă este posibil. Leziunile metastatice scheletice care sunt dureroase sau ameninţă funcţia structurală pot fi tratate cu radioterapie externă sau terapie de crioablaţie. Radioterapia externă poate fi utilizată şi pentru a trata leziunile nerezecabile ale ţesuturilor moi.

Iradierea locală a tumorii cu doze terapeutice de 131I-MIBG a produs răspunsuri parţiale şi temporare la aproximativ o treime dintre pacienţi.30-33 Terapia trombotică pentru metastazele hepatice mari, nerezecabile şi ablaţia cu radiofrecvenţă pentru metastazele hepatice mici sunt opţiuni care trebuie luate în considerare. În cazuri selectate, octreotida cu acţiune prelungită a fost benefică. Dacă tumora este considerată agresivă şi calitatea vieţii pacientului este afectată, poate fi luată în considerare chimioterapia combinată.34 Managementul unui pacient care are feocromocitom malign poate fi frustrant deoarece opţiunile curative sunt limitate. În mod clar, sunt necesare protocoale prospective inovatoare pentru a căuta noi opţiuni de tratament pentru acest neoplasm.29

Feocromocitom în sarcină

Feocromocitomul în sarcină poate provoca moartea atât a fătului, cât şi a mamei.35 Tratamentul crizelor hipertensive este acelaşi cu cel pentru pacientele neînsarcinate, cu excepţia faptului că nitroprusiatul trebuie evitat la gravida. Deşi există unele controverse cu privire la cel mai adecvat management, feocromocitoamele trebuie îndepărtate imediat dacă sunt diagnosticate în primele două trimestre de sarcină. Pregătirea preoperatorie este aceeaşi cu cea pentru pacientele care nu sunt gravide. Daca se opteaza pentru terapie medicala sau daca pacienta este in al treilea trimestru, se indica cezariana si indepartarea feocromocitomului in aceeasi operatie. Travaliul spontan şi naşterea trebuie evitate.

ALDOSTERONISM PRIMAR

Hipertensiunea arterială, hipopotasemia, activitatea suprimată a reninei plasmatice (PRA) şi excreţia crescută de aldosteron caracterizează sindromul aldosteronismului primar, care a fost primul

Tabelul 32-5 Subtipuri de aldosteronism primar

Adenom producator de aldosteron (APA)

Hiperaldosteronism idiopatic (IHA)

Hiperplazia suprarenală primară (HAP) (hiperplazia suprarenală unilaterală)

Carcinom suprarenocortical care produce aldosteron

Producător de aldosteron ectopic (de exemplu, tumoră ovariană)

Hiperaldosteronism familial (FH)

Aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi (FH tip 1)

FH tip 2 (APA sau IHA, sau ambele)

Modificat de la Young WF Jr, Hogan MJ: hipermineralocorticoidism independent de renină. Trends Endocrinol Metab 1994;5:97-106.

descrise în 19 5 5.36 Hiperaldosteronismul idiopatic bilateral (IHA) şi adenomul producator de aldosteron (APA) sunt cele mai frecvente subtipuri de aldosteronism primar (Tabelul 32-5). O formă mult mai puţin frecventă, hiperplazia unilaterală sau hiperplazia suprarenală primară, este cauzată de hiperplazia zonei glomeruloase a predominant unei glande suprarenale. Au fost descrise două forme de hiperaldosteronism familial (FH): FH tip I şi FH tip II. FH tip I, sau aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi (GRA), este autosomal dominant în moştenire şi asociat cu diferite grade de hiperaldosteronism, niveluri ridicate de steroizi hibrizi (de exemplu, 18-hidroxicortizol şi 18-oxocortizol) şi suprimabilitate cu glucocorticoizi exogeni. FH tip II se referă la apariţia familială a APA sau IHA sau ambele.

Diagnostic

Screening

În trecut, clinicienii nu luau în considerare diagnosticul de aldosteronism primar decât dacă pacientul prezenta hipokaliemie spontană, iar apoi evaluarea diagnosticului ar necesita întreruperea medicamentelor antihipertensive timp de 2 săptămâni. Abordarea diagnostică „hipokaliemie spontană/fără medicamente antihipertensive" a dus la rate estimate de prevalenţă a aldosteronismului primar de <0,5% din pacienţii hipertensivi. nicturie, poliurie, crampe musculare sau palpitaţii. Screening-ul poate fi finalizat cu un simplu test de sânge dimineaţa (orele 8 până la 10 dimineaţa) (raportul concentraţiei plasmatice de aldosteron [PAC]-activitatea reninei plasmatice [PRA]) la un pacient ambulant aşezat40. aldosteronism). Hipokaliemia este asociată cu rapoarte fals-negative şi orice deficit de potasiu trebuie corectat înainte de testare. Deşi există o anumită incertitudine cu privire la

caracteristicile testului şi lipsa standardizării, raportul PAC-PRA este acceptat pe scară largă ca test de screening de alegere pentru aldosteronismul primar.

Utilizarea raportului PAC-PRA ca test de screening urmat de teste de confirmare pentru supresia aldosteronului a dus la estimări de prevalenţă mult mai mari (5%-13% din toţi hipertensivii) pentru aldosteronismul primar.39 Prevalenţa primarului aldosteronismului.

aldosteronismul se apropie de 20% la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă.41 Pacienţii cu hipertensiune arterială şi hipokaliemie, indiferent de cauza presupusă (de exemplu, tratament diuretic), şi majoritatea pacienţilor cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament ar trebui să fie supuşi unui screening pentru aldosteronismul primar cu un raport PAC-PRA (limita este dependentă de laborator) (Fig. 32-2). justifică testarea de confirmare.

Confirmarea diagnosticului

Testarea de confirmare este completată cu testul de suprimare a sodiului [încărcarea orală cu sodiu, testul de supresie cu soluţie salină sau testul de supresie cu fludrocortizon (Florinef)].43 La Clinica Mayo, preferăm dieta bogată în sodiu timp de 3 până la 4 zile cu colectare de urină de 24 de ore (zilele 3 până la 4) pentru aldosteron, sodiu-sodiu şi creatiur sodiu 2443. este > 200 mEq (confirmând încărcarea adecvată cu sodiu), pacienţii cu aldosteronism primar demonstrează producţie autonomă de aldosteron cu niveluri urinare de aldosteron > 12 mcg/ 24 de ore. În timpul încărcării orale cu sodiu, este important să monitorizaţi zilnic electroliţii serici şi tensiunea arterială şi să creşteţi suplimentarea cu potasiu şi medicamentele antihipertensive, după cum este indicat.

Evaluare de subtip

Adrenalectomia unilaterală la pacienţii cu APA sau HAP are ca rezultat normalizarea hipokaliemiei în toate; hipertensiunea arterială se ameliorează la toţi şi se vindecă la aproximativ 30% până la 60% dintre aceşti pacienţi. În IHA, adrenalectomia unilaterală sau bilaterală corectează rareori hipertensiunea arterială. IHA şi GRA ar trebui tratate medical. Prin urmare, pentru acei pacienţi care doresc să urmeze o cură chirurgicală, distincţia precisă între subtipurile de aldosteronism primar este un pas critic (Fig. 32-3). Evaluarea subtipului poate necesita unul sau mai multe teste, primul dintre acestea fiind imagistica glandelor suprarenale cu tomografie computerizată (CT) (vezi Fig. 32-3). Când un macroadenom unilateral hipodens (scor Hounsfield <10 HU) unilateral (>1 cm) şi morfologie suprarenală contralaterală normală sunt găsite pe CT la un pacient tânăr (<40 ani) cu aldosteronism primar, adrenalectomia unilaterală este o opţiune terapeutică rezonabilă. Cu toate acestea, în multe cazuri, CT poate arăta suprarenale cu aspect normal, îngroşare minimă unilaterală a membrelor suprarenale, microadenoame unilaterale (<1 cm) sau macroadenoame bilaterale. Am descoperit la 203 pacienţi, care au fost evaluaţi atât cu CT, cât şi prin prelevare de venă suprarenală, că CT a distins cu acurateţe APA de IHA la doar 53% dintre pacienţi.44 APA mici pot fi etichetate incorect ca „IHA" pe baza constatărilor CT ale noduritătii bilaterale sau suprarenalelor cu aspect normal. De

asemenea, microadenoamele suprarenale aparente pot reprezenta zone de hiperplazie, iar adrenalectomia unilaterală ar fi inadecvată. În plus, macroadenoamele suprarenale unilaterale nefuncționale nu sunt mai puțin frecvente, în special la pacienții mai în vârstă (>40 de ani).

Pacienții cu APA au hipertensiune arterială mai severă, hipokaliemie mai frecventă, niveluri plasmatice mai mari (>25 ng/dL; >694 pmol/L) și urinare (>30 mcg/24 ore; >83 nmol/zi) de aldosteron și sunt mai tineri (<50 ani) decât cei cu IHA. Pacienții care se potrivesc acestor descriptori sunt considerați a avea o „probabilitate mare de APA" (vezi Fig. 32-3). Cu toate acestea, acești factori nu sunt predictori absoluti ai bolii suprarenale unilaterale versus bilaterale. Prelevarea de probe venoase suprarenale (AVS) este o procedură dificilă deoarece vena suprarenală dreaptă este atât mică, cât și dificil de canulat; rata de succes depinde de competența angiografului.43,44 O abordare practică este utilizarea selectivă a AVS așa cum este subliniat în Figura 32-3.

Principii de tratament

Scopul tratamentului este de a preveni morbiditatea și mortalitatea asociate cu hipertensiunea arterială, hipokaliemia și afectarea cardiovasculară. Cauza aldosteronismului primar ajută la determinarea tratamentului adecvat. Normalizarea tensiunii arteriale nu ar trebui să fie singurul scop în gestionarea pacientului cu aldosteronism primar. Pe lângă rinichi și colon, receptorii mineralocorticoizi sunt prezenți în inimă, creier și vasele de sânge. Secreția excesivă de aldo-

Aldosteronism primar confirmat

Tomografia suprarenală

Micronodularitate
normală
Mase bilaterale

Probabilitate scăzută Probabilitate mare
APA APA

>40 y
considera

hipodens unilateral
>1 cm

<40 y
considera

AVS

Fără
lateralizare
cu AVS

Lateralizarea
cu AVS

Figura 32-3 Evaluarea subtipului aldosteronismului primar. Consultaţi textul pentru detalii. APA, adenom producator de aldosteron; AVS, prelevare de probe venoase suprarenale; CT, tomografie computerizată; GRA, aldosteronism remediabil cu glucocorticoizi; IHA, hiperaldosteronism idiopatic; HAP, hiperplazia suprarenală primară. (Modificat de la Young WF Jr, Hogan MJ: Reninindependent hypermineralocorticoidism. Trends Endocrinol Metab 1994;5:97-106.)

APA sau PAH:
adrenalectomie laparoscopică unilaterală

terone este asociat cu risc crescut de boli cardiovasculare şi morbiditate. Această problemă a fost abordată într-un studiu retrospectiv care a comparat 124 de pacienţi cu

aldosteronism primar cu 465 de pacienţi cu hipertensiune arterială esenţială aparentă, care au fost potriviţi pentru vârstă, sex şi tensiune arterială (medie 175/107 mm Hg). infarct (4,0% faţă de 0,6%) şi fibrilaţie atrială (7,3% faţă de 0,6%). Rata complicaţiilor cardiovasculare pare să fie similară la cei cu adenom suprarenal şi hiperplazie suprarenală.45 În plus, excesul de aldosteron poate induce efecte cardiovasculare adverse independent de tensiunea arterială.46 Prin urmare, normalizarea aldosteronului circulant sau blocarea receptorilor de aldosteron ar trebui să facă parte din planul de management pentru toţi pacienţii cu aldosteronism primar.

Tratamentul chirurgical al adenomului producator de aldosteron si al hiperplaziei unilaterale

Adrenalectomia laparoscopică unilaterală este o opţiune excelentă de tratament pentru pacienţii cu APA sau hiperplazie unilaterală. Controlul tensiunii arteriale se îmbunătăţeşte la aproape 100% dintre pacienţi postoperator, iar ratele medii de vindecare pe termen lung a hipertensiunii după adrenalectomia unilaterală pentru APA variază de la 30% la 60%.47 Hipertensiunea persistentă după adrenalectomie este corelată direct cu apariţia a mai mult de o rudă de gradul I cu hipertensiune arterială, utilizarea a mai mult de doi agenţi antihipertensici preoperator, creşterea creativităţii în vârstă, şi durata hipertensiunii arteriale şi se datorează cel mai probabil hipertensiunii primare coexistente.47

Adrenalectomia laparoscopică este abordarea chirurgicală preferată şi este asociată cu spitalizare mai scurtă şi o morbiditate pe termen mai mică decât abordarea convenţională deschisă. Pentru a scădea riscul chirurgical, hipokaliemia trebuie corectată cu spironolactonă preoperator; tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt postoperator. PAC trebuie măsurat la 1 până la 2 zile după operaţie pentru a confirma vindecarea biochimică. În primele câteva săptămâni postoperator, nivelurile de potasiu seric trebuie monitorizate săptămânal şi trebuie urmată o dietă generoasă de sodiu pentru a evita hiperkaliemia de hipoaldosteronism care poate apărea din cauza suprimării cronice a axei renină-angiotensină-aldosteron. De obicei, hipertensiunea se rezolvă în 1 până la 3 luni postoperator. Adrenalectomia pentru APA s-a dovedit a fi semnificativ mai puţin costisitoare decât terapia medicală pe termen lung.48

Tratament farmacologic

IHA şi GRA ar trebui tratate medical.49 În plus, pacienţii APA pot fi trataţi medical dacă tratamentul medical include blocarea receptorilor mineralocorticoizi. O dietă cu conţinut limitat de sodiu (<100 mEq sodiu/zi), menţinerea greutăţii corporale ideale, evitarea tutunului şi exerciţiile aerobe regulate contribuie în mod semnificativ la succesul tratamentului farmacologic. Niciun studiu randomizat controlat cu placebo nu a evaluat eficacitatea relativă a medicamentelor în tratamentul aldosteronismului primar.49 Spironolactona a fost medicamentul de elecţie pentru tratarea aldosteronismului primar de mai bine de trei decenii. Spironolactona este disponibilă sub formă de comprimate de 25, 50 şi 100 mg. Doza este de 12,5 până la 25 mg/zi iniţial şi crescută la 400 mg/zi, dacă este necesar, pentru a obţine normokaliemia fără ajutorul suplimentării orale cu clorură de

potasiu. Hipokaliemia răspunde prompt, dar hipertensiunea poate dura până la 4 până la 8 săptămâni pentru a fi corectată. După câteva luni de terapie, doza de spironolactonă poate fi deseori scăzută până la 25 până la 50 mg/zi; titrarea dozei se bazează pe un nivel obiectiv al potasiului seric în intervalul normal ridicat. Potasiul seric şi creatinina trebuie monitorizate frecvent în primele 4 până la 6 săptămâni de terapie (în special la pacienţii cu insuficienţă renală sau diabet zaharat). Spironolactona creşte timpul de înjumătăţire al digoxinei şi poate fi necesar să se ajusteze doza atunci când se începe tratamentul cu spironolactonă. Terapia concomitentă cu salicilaţi în doze mari trebuie evitată deoarece aceştia interferează cu secreţia tubulară a unui metabolit activ şi scad eficacitatea spironolactonei. Spironolactona nu este selectivă pentru receptorul mineralocorticoid, iar antagonismul la receptorul de testosteron şi agonismul la receptorul de progesteron pot duce la ginecomastie dureroasă, impotenţă şi neregularitate menstruală.50

Eplerenona este un antimineralocorticoid mai nou pe bază de steroizi care acţionează ca un antagonist competitiv şi selectiv al receptorilor mineralocorticoizi. A fost aprobat de FDA pentru tratamentul hipertensiunii esenţiale necomplicate la sfârşitul anului 2003. Grupul 9,11-epoxid din eplerenonă are ca rezultat o reducere semnificativă a acţiunilor progestaţionale şi antiandrogenice ale moleculei în comparaţie cu spironolactona; eplerenona are 0,1% din afinitatea de legare la receptorii androgenici şi <1% din afinitatea de legare la receptorii de progesteron în comparaţie cu spironolactona. Nu au fost publicate studii de tratament care compară eficacitatea eplerenonei cu spironolactona pentru tratamentul aldosteronismului primar. Eplerenona va fi probabil medicamentul superior dacă se dovedeşte a fi la fel de eficient ca spironolactona pentru tratamentul hipertensiunii arteriale dependente de mineralocorticoizi şi dacă îi lipsesc efectele secundare antiandrogenice limitative ale spironolactonei.

Pacienţii cu IHA necesită frecvent un al doilea agent antihipertensiv pentru a obţine un control bun al tensiunii arteriale. Hipervolemia este un motiv major pentru rezistenţa la terapia medicamentoasă, iar dozele mici de tiazidă (de exemplu, 12,5 până la 50 mg de hidroclorotiazidă pe zi) sau un diuretic sulfonamidic înrudit sunt eficiente în combinaţie cu antagonistul receptorilor mineralocorticoizi. Deoarece aceşti agenţi conduc adesea la hipokaliemie suplimentară, nivelurile de potasiu seric trebuie monitorizate.

Tratamentul farmacologic al glucocorticoizilor - aldosteronismul remediabil

Înainte de a începe tratamentul, GRA trebuie confirmată cu teste genetice. Testarea genetică ar trebui luată în considerare la pacienţii cu antecedente familiale de aldosteronism primar, debut de aldosteronism primar la o vârstă fragedă (de exemplu, <20 de ani) sau antecedente familiale de accident vascular cerebral la o vârstă fragedă. La pacientul GRA, tratamentul cronic cu doze fiziologice de glucocorticoid normalizează tensiunea arterială şi corectează hipokaliemia. Cu toate acestea, tratamentul cu spironolactonă la aceşti pacienţi este la fel de eficient şi evită perturbarea potenţială a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale şi riscul de reacţii adverse iatrogenice. Un rol pentru terapia cu glucocorticoizi sau blocarea receptorilor mineralocorticoizi poate exista chiar şi la pacienţii normotensivi GRA.46

ALTE FORME DE EXCES DE MINERALOCORTICOID

Spectrul de efecte ale excesului de mineralocorticoizi la pacienţii cu PRA scăzută include hiperdeoxicorticosteronismul, sindromul Cushing şi excesul aparent de mineralocorticoizi (vezi Tabelul 32-1). Aceste diagnostice trebuie luate în considerare atunci când PAC şi PRA sunt scăzute la pacienţii cu hipertensiune arterială şi hipokaliemie (vezi Fig. 32-2).

Hiperdeoxicorticosteronism

Hiperplazia suprarenală congenitală

Hiperplazia suprarenală congenitală (CAH) este cauzată de defecte enzimatice ale steroidogenezei suprarenale care au ca rezultat secreţia deficitară de cortizol. Lipsa feedback-ului inhibitor de către cortizol asupra hipotalamusului şi hipofizarului produce o acumulare de precursori de cortizol determinată de ACTH în apropierea deficienţei enzimatice. Deficienţa atât a 11-Ş-hidroxilazei, cât şi a 17-a-hidroxilazei cauzează hipertensiune arterială şi hipokaliemie din cauza hipersecreţiei mineralocorticoidului 11-deoxicorticosteron (DOC). Efectul mineralocorticoid al nivelurilor circulante crescute de DOC scade, de asemenea, secreţia de PRA şi aldosteron. Aceste defecte sunt autosomal recesive în moştenire şi sunt de obicei diagnosticate în copilărie. Cu toate acestea, s-a demonstrat că defectele enzimatice parţiale provoacă hipertensiune la adulţi.51

Deficit de 11-p-hidroxilază

Aproximativ 5% din toate cazurile de CAH se datorează deficitului de 11-Ş- hidroxilază; prevalenţa la albi este de 1 la 100.000.52 În plus faţă de nivelurile ridicate de DOC şi 11-deoxicortizol, efectul de masă al substratului are ca rezultat creşterea nivelului de androgeni suprarenali. Femeile sunt prezente în copilărie cu hipertensiune arterială, hipokaliemie şi virilizare, iar pubertatea pseudoprecoce apare la bărbaţi. Aproximativ două treimi dintre pacienţi au hipertensiune arterială uşoară până la moderată.53 Niveluri semnificativ crescute de DOC, 11-deoxicortizol şi androgeni suprarenalii confirmă diagnosticul. Înlocuirea glucocorticoizilor normalizează anomaliile steroizilor şi hipertensiunea arterială. Opţiunile de înlocuire a glucocorticoizilor la adulţi includ dexametazonă (0,5 până la 0,75 mg pe zi), prednison (5 mg dimineaţa şi 2,5 mg seara) sau hidrocortizon (20 mg dimineaţa şi 10 mg seara). Pentru screening, membrii familiei ar trebui să aibă testul de stimulare cu cosintropină pentru cortizol şi 11-deoxicortizol.52

Deficitul de 17-a-hidroxilază

Forma cu deficit de 17-a-hidroxilază a CAH este rară (au fost raportate doar 120 de cazuri).54 Deficienţa are ca rezultat scăderea producţiei de cortizol şi hormoni sexuali. Masculii genetici 46,XY prezintă fie pseudohermafroditism, fie ca femele fenotipice, iar femelele 46,XX prezintă amenoree primară. Prin urmare, o persoană cu această formă de CAH nu poate veni la asistenţă medicală până la pubertate. Constatările biochimice includ concentraţii scăzute de androgeni suprarenalieni plasmatici, 17-a-hidroxiprogesteron plasmatic, aldosteron şi cortizol şi concentraţii plasmatice crescute de DOC, corticosteron şi

18-hidroxicorticosteron, care suprimă PRA. Ca şi în cazul deficitului de 11-Ş-hidroxilază, înlocuirea cu glucocorticoizi corectează anomaliile steroizilor şi hipertensiunea arterială. De asemenea, steroizii sexuali trebuie înlocuiţi. Pentru screening, membrii familiei ar trebui să aibă testul de stimulare cu cosintropină pentru cortizol şi 17-hidroxipregnenolonă.54

Tumora producătoare de deoxicorticosteron

Tumorile suprarenale care produc DOC sunt de obicei mari şi maligne.55,56 Unele dintre ele secretă androgeni şi estrogeni în plus faţă de DOC, care pot provoca virilizare la femei şi feminizare la bărbaţi. Un nivel ridicat de DOC plasmatic sau tetrahidrodeoxicorticosteron urinar şi o tumoră suprarenală mare observată pe CT confirmă diagnosticul. Tratamentul optim este rezecţia chirurgicală completă.

Rezistenţa primară la cortizol

Creşterea secreţiei de cortizol şi a concentraţiilor plasmatice de cortizol fără semne de sindrom Cushing se găsesc la pacienţii cu rezistenţă primară la cortizol, un sindrom familial rar.57 Sindromul se caracterizează prin alcaloză hipokaliemică, hipertensiune arterială, concentraţii plasmatice crescute de DOC şi secreţie crescută de androgeni suprarenale, care sunt probabil cauzate de mai multe defecte ale receptorilor glucocorticoizi şi complexului glucocorticoizilor. Tratamentul hipertensiunii arteriale dependente de mineralocorticoizi este blocarea receptorului de mineralocorticoizi cu spironolactonă sau suprimarea secreţiei de ACTH cu dexametazonă la dozele prezentate în secţiunile precedente despre aldosteronismul primar şi, respectiv, CAH.58

Sindroame aparente de exces de mineralocorticoizi

Cortizolul poate fi un mineralocorticoid puternic. Enzima microzomală 11-Ş-hidroxisteroid dehidrogenaza (11-Ş-OHSD; EC 1.1.1.146) este responsabilă de metabolizarea renală a cortizolului în cortizonul inactiv metabolic. Deficitul acestei enzime are ca rezultat o concentraţie intrarenală mare de cortizol, precum şi hipertensiune arterială, hipokaliemie, suprimarea PRA şi niveluri scăzute de aldosteron.59,60 Un raport crescut dintre cortizol urinar şi cortizon confirmă diagnosticul.

Au fost descrise două tipuri de defecte în metabolismul renal al cortizolului. Sindromul de exces mineralocorticoid aparent de tip 1 (AME) se referă la deficienţa enzimei 11-Ş- OHSD. AME de tip 2 se datorează unei deficienţe a căii metabolice de reducere a inelului A.60 Tratamentul include blocarea receptorului mineralocorticoid cu spironolactonă sau suprimarea secreţiei endogene de cortizol cu dexametazonă. Formele congenitale sunt rare tulburări autozomale recesive.59 Formele dobândite sunt mai frecvente şi includ hipertensiunea indusă de lemn dulce şi sindromul Cushing.

SINDROMUL CUSHING

Hipertensiunea arterială apare la 75% până la 80% dintre pacienţii cu sindrom Cushing.61 Mecanismele hipertensiunii includ creşterea producţiei de DOC, reactivitate vasculară

crescută la catecolamine şi supraîncărcare cu inactivarea cortizolului cu stimularea receptorului mineralocorticoid. Inel de cortizol deficitar O reducere cauzată de supraîncărcarea enzimelor metabolizante are ca rezultat un AME de tip 2 funcţional la pacienţii cu hipercortizolism sever.62 Sindromul Cushing este un complex de simptome care rezultă din expunerea prelungită la concentraţii suprafiziologice de glucocorticoizi. Sursa excesului de glucocorticoizi poate fi exogenă (iatrogenă) sau endogenă. Sindromul Cushing endogen este cauzat de (1) hipersecreţia de corticotropină (ACTH), denumită sindrom Cushing dependent de ACTH, sau (2) hipersecreţia suprarenală primară a glucocorticoizilor, denumită sindrom Cushing independent de ACTH. Programul general de tratament pentru pacienţii cu sindrom Cushing include rezolvarea hipercortizolismului; tratamentul concomitent al complicaţiilor sindromului (de exemplu, hipertensiune arterială, osteoporoză şi diabet zaharat); şi, după tratamentul definitiv, managementul sevrajului de glucocorticoizi şi recuperarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA).

Prezentare

Semnele şi simptomele tipice ale sindromului Cushing includ creşterea în greutate cu obezitate centrală; rotunjirea feţei şi pletora; tampoane adipoase dorsocervicale; vânătăi uşoare; piele fină de „hârtie de ţigară”; vindecare slabă a rănilor; striuri violet; slăbiciune musculară proximală; modificări emoţionale şi cognitive (de exemplu, iritabilitate, plâns, depresie, neliniște); hipertensiune arterială; osteoporoza; infecţii oportuniste şi fungice (de exemplu, candidoză mucocutanată, tinea versicolor, pitiriazis); alterarea funcţiei de reproducere; şi hirsutism.

Diagnostic

Diagnosticul precis al sindromului Cushing şi al subtipului este esenţial pentru a dirija programul de tratament adecvat. Din cauza manifestărilor cunoscute ale tulburării, hipercortizolismul trebuie suspectat şi apoi confirmat cu măsurători ale concentraţiilor de cortizol în ser şi urină de 24 de ore şi cortizol salivar la miezul nopţii. Hipercortizolismul autonom se confirmă cu testul de supresie cu dexametazonă în doză mică (dexametazonă 0,5 mg oral la fiecare 6 ore timp de 48 ore); o excreţie urinară de cortizol în 24 de ore de 20 mcg sau mai mare confirmă diagnosticul. Concentraţia plasmatică de ACTH clasifică subtipul de hipercortizolism fie ca fiind dependent de ACTH (niveluri „normale” până la ridicate de ACTH) sau independent de ACTH (ACTH nedetectabil).

RMN-ul glandei pituitare trebuie efectuat la pacienţii cu sindrom Cushing dependent de ACTH. Dacă o tumoare hipofizară nu este găsită cu imagistica computerizată, este indicată o evaluare ulterioară cu imagistica plămânilor şi prelevarea de probe de sinus petrosal inferior pentru ACTH cu stimularea hormonului eliberator de corticotropină ovină.

La pacienţii cu hipercortizolism independent de ACTH, testul de supresie cu doze mari de dexametazonă nu arată nicio suprimare a excreţiei urinare de cortizol. La aceşti pacienţi, imagistica computerizată a glandelor suprarenale indică de obicei tipul de boală suprarenală.

Principii de tratament

Pentru pacienţii cu boală dependentă de hipofizar, adenomectomia hipofizară selectivă prin chirurgie transsfenoidală este tratamentul de elecţie. Rata de vindecare chirurgicală pe termen lung pentru microadenoamele secretoare de ACTH este de aproximativ 90%. Dacă adenomectomia hipofizară nu este curativă, adrenalectomia bilaterală şi iradierea hipofizară sunt opţiuni de tratament adjuvant. Pentru pacienţii cu boală adrenocorticală primară sau producţie ectopică de ACTH, tratamentul de elecţie este extirparea chirurgicală a unui adenom sau carcinom suprarenal sau sursa producţiei de ACTH ectopic. Pentru pacienţii cu hiperplazie macronodulară sau micronodulară bilaterală independentă de ACTH, adrenalectomia bilaterală este tratamentul preferat. Terapia farmacologică este rezervată pacienţilor nevindecaţi cu aceste abordări chirurgicale.

Hipertensiunea arterială asociată cu sindromul Cushing trebuie tratată până la obţinerea unei vindecari chirurgicale. Spironolactona, la dozele utilizate pentru tratarea aldosteronismului primar, este eficientă în inversarea hipokaliemiei. Agenţii de a doua etapă (de exemplu, diuretice tiazidice) pot fi adăugaţi pentru controlul optim al tensiunii arteriale. Hipertensiunea arterială asociată cu hipercortizolismul se rezolvă, de obicei, în câteva săptămâni după vindecarea chirurgicală, iar agenţii antihipertensivi pot fi redusi şi retraşi.

BOALA TIROIDEI SI PARATIROIDEI

Disfuncţia tiroidei şi a glandelor paratiroide poate fi singura cauză a hipertensiunii arteriale sau poate contribui semnificativ la hipertensiunea primară subiacentă.

Disfuncţie tiroidiană

Prezentare şi diagnostic

Hipertiroidismul este sindromul clinic care apare atunci când cantităţi excesive de hormoni tiroidieni circulanţi interacţionează cu receptorii hormonilor tiroidieni de pe ţesuturile periferice. Acest lucru duce la creşterea activităţii metabolice şi la creşterea sensibilităţii la catecolaminele circulante. Pacienţii tirotoxici au de obicei debit cardiac mare şi tensiune arterială sistolica crescută.63

Hipotiroidismul este sindromul rezultat din deficitul de hormoni tiroidieni, care determină încetinirea multor procese metabolice. Frecvenţa hipertensiunii, de obicei diastolică, este crescută de trei ori la pacienţii hipotiroidieni.63

Suspiciunea clinică de disfuncţie a glandei tiroide este confirmată prin teste de laborator. Nivelurile sanguine crescute ale hormonilor tiroidieni (tiroxina si triiodotironina) si nivelurile serice scazute ale hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) sunt semnele distinctive ale hipertiroidismului. Diagnosticul de hipotiroidism se bazează pe niveluri serice scăzute ale hormonului tiroidian şi niveluri serice crescute de TSH.

Principii de tratament

Managementul inițial al pacienților cu hipertensiune arterială care au hipertiroidism include un blocant Ş-adrenergic (de exemplu, atenolol) pentru tratarea hipertensiunii, tahicardiei şi tremorului. Tratamentul definitiv al hipertiroidismului este cauza specifică. De exemplu, pacienții cu hipertiroidism autoimun (boala Graves) ar trebui să aibă ablația glandei tiroide cu 131I. Pentru pacienții cu hipertiroidism cauzat de guşă multinodulară (boala Plummer), 131I de obicei nu este curativ şi tiroidectomia subtotală este tratamentul de elecție. În cele din urmă, dacă hipertiroidismul este asociat cu inflamație acută a tiroidei (de exemplu, tiroidita subacută), poate fi necesar doar un tratament temporar (~3 luni) cu un inhibitor Ş-adrenergic.

Tratamentul deficitului de hormoni tiroidieni scade tensiunea arterială la majoritatea pacienților cu hipertensiune arterială.64 Levotiroxina sintetică este tratamentul de elecție pentru hipotiroidism. Doza inițială de levotiroxină se bazează pe greutatea corporală (1,6 mcg/kg/zi). Doza zilnică necesară poate fi mai mică la pacienții în vârstă (de exemplu, <1,0 mcg/kg/zi). La pacienții cu vârsta peste 50 de ani sau cei cu boli cardiace, doza inițială de levotiroxină trebuie să fie mai mică (de exemplu, un total de 25 până la 50 mcg/zi) şi crescută la fiecare 2 săptămâni cu 25 mcg până la atingerea dozei țintă. Reevaluările clinice şi biochimice trebuie efectuate la intervale de 2 luni până la normalizarea concentrației serice de TSH.

Hiperparatiroidismul primar

Prezentare şi diagnostic

Hipercalcemia este asociată cu o frecvență crescută a hipertensiunii. Cea mai frecventă cauză a hipercalcemiei este hiperparatiroidismul primar. Frecvența hipertensiunii la pacienții cu hiperparatiroidism primar variază de la 10% la 60%.65 În majoritatea cazurilor boala este cauzată de un adenom benign, solitar, paratiroidian. Cu toate acestea, atunci când este asociat cu sindroamele MEN, hiperparatiroidismul se datorează de obicei hiperplaziei tuturor celor patru glande paratiroide.

Majoritatea pacienților cu hiperparatiroidism primar sunt asimptomatici, iar accentul prezentării poate fi efectele secundare ale hipercalcemiei cronice: poliurie şi polidipsie, constipație, osteoporoză, litiază renală, ulcer peptic şi hipertensiune arterială.

Semnele distinctive ale hiperparatiroidismului primar sunt hipercalcemia, hipofosfatemia şi o concentrație seric crescută a hormonului paratiroidian. La pacienții cu hipercalcemie, măsurarea concentrației serice a hormonului paratiroidian este cel mai specific mod de a diagnostica hiperparatiroidismul primar. Dacă concentrația serică a hormonului paratiroidian nu este crescută, datele clinice trebuie revizuite şi trebuie investigate cauzele nonparatiroide ale hipercalcemiei (de exemplu, feocromocitom, hipertiroidism, cancer, mielom multiplu, intoxicație cu vitamina D, sarcoidoză).

Principii de tratament

Tratamentul hiperparatiroidismului este chirurgical. Aceasta implică explorarea gâtului; identificarea tuturor celor patru glande paratiroide; iar, în cazuri sporadice, îndepărtarea adenomului unic sau, în cazul MEN, rezecţia subtotală (3,5 glande) a glandelor hiperplazice.

ACROMEGALIE

Prezentare şi diagnostic

Excesul cronic de hormon de creştere (GH) dintr-o tumoare hipofizară producătoare de GH are ca rezultat sindromul clinic de acromegalie. Efectele excesului cronic de GH includ supracreşterea acrală şi a ţesuturilor moi; malocluzie dentară progresivă; artrita degenerativă legată de creşterea excesivă a ţesutului condral şi sinovial în articulaţii; voce sonoră joasă; transpiraţie excesivă şi piele grasă; hipertrofia perineurală care duce la captarea nervilor (de exemplu, sindromul de tunel carpian); disfuncţie cardiacă; si hipertensiune arteriala. Hipertensiunea arterială apare la 20% până la 40% dintre pacienţi.66-68

Un pacient cu acromegalie are un aspect caracteristic, care include înrăutăţirea trăsăturilor faciale, prognatism, bosing frontal, mâini ca pică şi picioare late. Adesea, pacientul are un istoric de creştere progresivă a mărimii pantofului, mănuşii, inelului sau pălăriei. Aceste modificări pot apărea lent şi pot rămâne nerecunoscute de pacient, familie şi medic.

Diagnosticul de acromegalie depinde de două criterii: un nivel de GH care nu este suprimat la mai puţin de 1 mcg/L după o încărcare orală de glucoză (75 până la 100 g) şi o concentraţie seric crescută a factorului de creştere asemănător insulinei I. Evaluarea de laborator a acromegaliei este completată cu RMN al hipofizarului.

Principii de tratament

Tratamentul este indicat tuturor pacienţilor care prezintă semne şi simptome de acromegalie şi confirmare biochimică a sindromului. Obiectivele tratamentului sunt prevenirea consecinţelor pe termen lung ale excesului de GH, îndepărtarea neoplasmului hipofizar şi păstrarea ţesutului şi a funcţiei hipofizare normale. Chirurgia pituitară este tratamentul de elecţie; dacă este necesar, se suplimentează cu terapie medicală sau iradiere, sau ambele.69,70 Hipertensiunea arterială a acromegaliei este tratată cel mai eficient prin vindecarea excesului de GH. Dacă o vindecare chirurgicală nu este posibilă, hipertensiunea arterială răspunde de obicei bine la terapia diuretică.

Referinţe

AACE Hypertension Task Force: Asociaţia Americană a Endocrinologilor Clinici Ghid medical pentru practica clinică pentru diagnosticul şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Endocr Pract 2006;12:193-222.

1a. Stenstrom G, Svardsudd K: Phaeochromocytoma in Sweden, 1958-81: An analysis of the National Cancer Registry Data. Acta Med Scand 1986;220:225-32.

Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB şi colab.: Incidentalomul suprarenal: o componentă importantă a spectrului de prezentare clinică a feocromocitomului suprarenal sporadic benign. Endocrinolog 1999;9:77-80.

Young WF Jr: Phaeochromocytoma: Cum să prindeţi o rază de lună în mână. Eur J Endocrinol 1997;136:28-9.

Elder EE, Elder G, Larsson C: Feocromocitomul şi sindromul paragangliomului funcţional: Nu mai este tumora de 10%. J Surg Oncol 2005;89:193-201.

Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, şi colab.: Baza genetică a feocromocitomului. Front Horm Res 2004;31:45-60.

Carney JA: Sarcom stromal gastric, condrom pulmonar şi paragangliom extra-suprarenal (Triada Carney): Istorie naturală, componentă corticosuprarenală şi posibilă apariţie familială. Mayo Clin Proc 1999;74:543-52.

Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ şi colab.: Paraganglioame benigne: prezentare clinică şi rezultate ale tratamentului la 236 de pacienţi. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5210-6.

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR şi colab.: Mutaţii ale liniei germinale în feocromocitomul nonsyndromeic. N Engl J Med 2002;346:1459-66.

Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M şi colab.: Caracteristici clinice distincte ale sindroamelor paragangliom asociate cu mutaţiile genelor SDHB şi SDHD. JAMA 2004;292:943-51.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P şi colab.: Mutaţiile în gena SDHB sunt asociate cu feocromocitoame extra-suprarenale şi/sau maligne. Cancer Res 2003;63:5615-21.

Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr: Revizuire clinică 164: Diagnosticul de laborator al feocromocitomului suprarenal: experienţa Clinicii Mayo. J Clin Endocrinol Metab 2003;88: 4533-9.

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al: Diagnosticul biochimic al feocromocitomului: care test este cel mai bun? JAMA 2002;287: 1427-34.

Jalil ND, Pattou FN, Combemale F şi colab.: Eficacitatea şi limitele studiilor imagistice preoperatorii pentru localizarea feocromocitoamelor şi a paraganglioamelor: o revizuire a 282 de cazuri. Asociaţia Franceză de Chirurgie (AFC) şi Asociaţia Franceză a Chirurgilor Endocrini (AFCE). Eur J Surg 1998; 164:23-8.

Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al: Phaeochromocytoma. Lancet 2005;366:665-75.

Bravo EL: Feocromocitom: O abordare a managementului antihipertensiv. Ann NY Acad Sci 2002;970:1-10.

Combemale F, Carnaille B, Tavernier B şi colab: Utilizarea exclusivă a blocantelor canalelor de calciu şi a beta-blocantelor cardioselective în managementul pre şi perioperator al feocromocitoamelor. 70 de cazuri. Ann Chir 1998;52:341-5.

Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G şi colab.: Efectul blocanţilor canalelor de calciu asupra rezultatului în urma tratamentului chirurgical al feocromocitoamelor şi paragangliomului. Anestezia 2005;60:439-44.

Memtsoudis SG, Swamidoss C, Psoma M: Anestezie pentru chirurgia suprarenală. În Linos D, van Heerden JA (eds): Suprenal Glands: Diagnostic Aspects and Surgical Therapy. New York, Springer-Verlag, 2005, pp. 287-97.

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al: Factori asociaţi cu morbiditatea şi mortalitatea perioperatorie la pacienţii cu feocromocitom: analiza a 165 de operaţii la un singur centru. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1480-6.

Hack HA: Managementul perioperator al copiilor cu feocromocitom. Paediatr Anaesth 2000;10:463-76.

Reddy VS, O'Neill JA Jr, Holcomb GW III şi colab.: Experienţă chirurgicală de 25 de ani cu feocromocitomul la copii. Am Surg 2000;66:1085-91.

Grant C: Feocromocitom. În Clark O, Duh QY, Kebebew E (eds): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 621-633.

Cheah WK, Clark OH, Horn JK şi colab.: Adrenalectomia laparoscopică pentru feocromocitom. World J Surg 2002;26:1048-51.

Kercher KW, Novitsky YW, Park A şi colab.: Rezecţia curativă laparoscopică a feocromocitoamelor. Ann Surg 2005;241:919-26.

Shen WT, Sturgeon C, Clark OH şi colab.: Ar trebui să influenţeze dimensiunea feocromocitomului abordarea chirurgicală? O comparaţie între 90 de feocromocitoame maligne şi 60 de feocromocitoame benigne. Chirurgie 2004;136:1129-37.

Diner EK, Franks ME, Behari A, et al: Adrenalectomy parţială: experienţa Institutului Naţional al Cancerului. Urologie 2005;14 iunie;[Epub înainte de tipărire].

Amar L, Servais A, Gimeniz-Roqueplo AP, et al: Anul diagnosticului, caracteristicile la prezentare şi riscul de recidivă la pacienţii cu feocromocitom sau paragangliom secretor. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2110-6.

Pawlu C, Bausch B, Reisch N şi colab.: Testare genetică pentru sindroamele asociate feocromocitomului. Ann Endocrinol (Paris) 2005;66:178.

Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM şi colab.: Feocromocitom malign: Starea actuală şi iniţiative pentru progresul viitor. Endocr Relat Cancer 2004;11:423-36.

Sisson JC: Tratamentul radiofarmaceutic al feocromocitoamelor. Ann NY Acad Sci 2002;970:54-60.

Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP şi colab.: Iodul-131 metaiodobenzilguanidina este un tratament eficient pentru feocromocitomul malign şi paragangliom. Chirurgie 2003;134:956-62.

Rose B, Matthay KK, Price D şi colab.: Terapie cu 131I-metaiodobenzilguanidină în doză mare pentru 12 pacienţi cu feocromocitom malign. Cancer 2003;98:239-48.

Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK şi colab.: The treatment of malign pheochromocytoma with iod-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): O revizuire cuprinzătoare a 116 pacienţi raportaţi. J Endocrinol Invest 1997;20:648-58.

Averbuch SD, Steakley CS, Young RC şi colab.: Feocromocitom malign: tratament eficient cu o combinaţie de ciclofosfamidă, vincristină şi dacarbazină. Ann Intern Med 1988;109:267-73.

Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, et al: Phaeochromocytoma in pregnancy: Five cases and a review of literatura. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:594-606.

Conn JW: Adresă prezidenţială: Partea I. Fundalul picturii, Partea a II-a. Aldosteronismul primar, un nou sindrom clinic. J Lab Clin Med 1955;45:3.

Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L: Prevalenţa hipertensiunii arteriale primare şi secundare: Studii într-un eşantion de populaţie aleatoriu. Br Med J 1976;2:554-6.

Streeten DHP, Tomycz N, Anderson GH Jr: Fiabilitatea metodelor de screening pentru diagnosticul aldosteronismului primar. Am J Med 1979;67:403-13.

Mulatero P, Stowasser M, Loh KC şi colab.: Diagnosticul crescut al aldosteronismului primar, inclusiv formele corectabile chirurgical, în centre de pe cinci continente. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:1045-50.

Montori VM, Young WF Jr: Utilizarea raportului dintre concentraţia de aldosteron plasmatic şi activitatea reninei plasmatice ca test de screening pentru aldosteronismul primar: o revizuire sistematică a literaturii. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:619-32.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al: Hiperaldosteronism printre subiecţii alb-negru cu hipertensiune arterială rezistentă. Hipertensiune arterială 2002;40:892-6.

Young WF Jr, Hogan, MJ: Hipermineralocorticoidism independent de renină. Trends Endocrinol Metab 1994;5: 97-106.

Young WF Jr, Klee GG: Aldosteronismul primar: evaluarea diagnosticului. Endocrinol Metab Clin North Am 1988;17:367-95.

Young WF Jr, Stanson AW, Thompson GB şi colab: Rol pentru prelevarea de probe venoase suprarenale în aldosteronismul primar. Chirurgie 2004;136:1227-35.

Milliez, P, Girerd, X, Plouin, PF şi colab.: Dovezi pentru o rată crescută de evenimente cardiovasculare la pacienţii cu aldosteronism primar. J Am Coll Cardiol 2005;45:1243-8.

Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al: Dovezi pentru structura şi funcţia ventriculară stângă anormală la indivizii normotensivi cu hiperaldosteronism familial de tip I. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5070-6.

Sawka AM, Young WF Jr, Thompson GB şi colab.: Aldosteronism primar: Factori asociaţi cu normalizarea tensiunii arteriale după operaţie. Ann Intern Med 2001;135:258-61.

Sywak M, Pasieka JL: Urmărirea pe termen lung şi beneficiul costurilor adrenalectomiei la pacienţii cu hiperaldosteronism primar. Br J Surg 2002;89:1587-93.

Lim PO, Young WF, MacDonald TM: O revizuire a tratamentului medical al aldosteronismului primar. J Hypertens 2001;19: 353-61.

Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C şi colab.: Eficacitatea şi toleranţa spironolactonei în hipertensiunea esenţială. Am J Cardiol 1987;60:820-5.

Guthrie GP, Wilson EA, Quillen DL, et al: Suprarenal androgen excess and defective 11 Ş-hydroxylation in women with idiopatic hirsutism. Arch Intern Med 1982;142:729-35.

Merke DP, Bornstein SR: Hiperplazia suprarenală congenitală. Lancet 2005;365:2125-36.

White PC, Speiser PW: deficit de steroizi 11P-hidroxilază şi tulburări asociate. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23:325-39.

Biglieri EG, Kater CE: 17-Hydroxylation deficit. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;20:257-68.

Mussig K, Wehrmann M, Horger M şi colab.: Carcinom adrenocortical care produce 11-deoxicorticosteron: o cauză rară a hipertensiunii mineralocorticoide. J Endocrinol Invest 2005; 28:61-5.

Powell-Jackson JD, Calin A, Fraser R şi colab: Exces de secreţie de deoxicorticosteron din carcinomul corticosuprarenal. Br Med J 1974;2:32-3.

Kino T, Vottero A, Charmandari E, et al: Familial/sporadic glucocorticoid resistance syndrome and hypertension. Ann NY Acad Sci 2002;970:101-11.

Javier EC, Reardon GE, Malchoff CD: Rezistenţa la glucocorticoizi şi prezentările sale clinice. The Endocrinolog 1991;1:141-8.

Walker BR, Edwards CRW: Hipertensiune arterială suprimabilă cu dexametazonă. The Endocrinolog 1993;3:87-97.

Ulick S, Tedde R, Mantero F: Patogeneza variantei de tip 2 a sindromului de exces aparent de mineralocorticoizi. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:200-6.

Sacerdote A, Weiss K, Tran T şi colab.: Hipertensiune la pacienţii cu boala Cushing: Fiziopatologie, diagnostic şi management. Curr Hypertens Rep 2005;7:212-8.

Baid S, Nieman LK: Excesul de glucocorticoizi şi hipertensiune arterială. Curr Hypertens Rep 2004;6:493-9.

Biondi B, Klein I: Hipotiroidismul ca factor de risc pentru bolile cardiovasculare. Endocrin 204;24:1-13.

Danzi S, Klein I: Hormoni tiroidieni şi reglarea tensiunii arteriale. Curr Hypertens Rep 2003;5:513-20.

Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG şi colab.: Relaţii hormonale, calciului şi tensiunii arteriale în hiperparatiroidismul primar. J Hypertens 1988;6:747-52.

Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A, et al: Prevalenţa hipertensiunii la pacienţii cu acromegalie: măsurare clinică versus monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 de ore. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:149-52.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al: Complicaţii sistemice ale acromegaliei: Epidemiologie, patogeneză şi management. Endocr Rev 2004;25:102-52.

Buonamici V, Moraschi A, Capiello V, et al: Profilul de 24 de ore al tensiunii arteriale la pacienţii cu acromegalie: corelaţie cu caracteristicile demografice, clinice şi hormonale. J Endocrinol Invest 1999;22:48-54.

Katznelson L: Diagnosticul şi tratamentul acromegaliei. Growth Horm IGF Res 2005;15 Suppl A:S31-5.

Orrego JJ, Barkan AL: Tulburări pituitare: opţiuni de tratament medicamentos. Drugs 2000;59:93-106.

Capitolul 33

Hipertensiune arterială secundară: cauze vasculare renale

Gary L. Schwartz

CUPRINS CAPITOLUL

Definiţii 613

Fiziopatologia 613

Etiologie şi istorie naturală 614

Sindroame clinice 614

Hipertensiune Renovasculară 615

Nefropatie ischemică 616

Evaluare diagnostică 617

Urografia intravenoasă 617

Activitatea reninei plasmatice, renina venei renale şi

Testul Captopril 617

Scintigrafie renală cu captopril 617

Ecografia duplex renală 618

Angiografie computerizată 618

Rezonanţă magnetică îmbunătăţită cu contrast

Angiografie 618

Angiografie cu contrast 619

Abordarea evaluării diagnostice 619

Managementul bolii renovasculare 620

Terapie medicală 620

Revascularizare 621

Intervenţie percutanată 622

Chirurgie 622

FIziopatologie

Din punct de vedere patologic, hipertensiunea renovasculară poate fi definită pur și simplu ca tensiune arterială crescută din cauza hipoperfuziei renale. Din punct de vedere clinic, este întotdeauna un diagnostic confirmat retrospectiv. Adică, se observă un răspuns favorabil al tensiunii arteriale după intervenția cu succes la un pacient hipertensiv cu caracteristici clinice sugestive și o stenoză de arteră renală suspectată a fi suficient de severă pentru a provoca hipertensiune arterială. Dacă tensiunea arterială nu se îmbunătățește, este identificat un pacient cu hipertensiune arterială esențială și boală renovasculară, nu hipertensiune renovasculară. Sortarea hipertensiunii renovasculare de hipertensiunea esențială cu boală renovasculară este o provocare.

Dovezi arteriografice de boală renovasculară ușoară (îngustarea lumenului de 50%) a fost observată la 10,9% dintre donatorii potențiali de transplant renal normotensivi.1 Cu toate acestea, prevalența bolii renovasculare ca cauză a hipertensiunii în populația generală este necunoscută. Estimările sunt în general în intervalul de la 0,2% la 4%.2 Prezența unei boli renovasculare semnificative crește odată cu vârsta. Într-un studiu bazat pe populație pe indivizi cu vârsta peste 65 de ani, prevalența stenozei potențial semnificative (>60% îngustarea lumenului) a fost de 6,8% prin ecografie duplex (mai frecventă la bărbați [9,1%] decât la femei [5,5%]).3

Nefropatia ischemică sau boala renovasculară azotemică este o pierdere a funcției renale manifestată printr-o reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG) sau o pierdere cantitativă a parenchimului renal ca o consecință a stenozei arterei renale care afectează întreaga masă renală funcțională (stenoza bilaterală a arterei renale sau stenoza în artera renală renală are o funcție unică a arterei renale renovate4). prezentări care apar în prezența sau absența hipertensiunii arteriale concomitente.

Hipertensiunea renovasculară apare atunci când o leziune afectează fluxul sanguin către țesutul renal suficient pentru a stimula cascada renină-angiotensină-aldosteron (Fig. 33-1). Receptorii de întindere a peretelui vascular simt o reducere a presiunii de perfuzie renală și stimulează celulele juxtaglomerulare ale arteriolelor aferente pentru a crește sinteza de renina și eliberarea în circulație.5 Renina, o enzimă proteolitică, acționează asupra angiotensinogenului circulant format în ficat pentru a produce decapeptida, angiotensina I. celulele endoteliale în toată sistemul vascular (în special în plămâni) pentru a produce octapeptida, angiotensina II. Angiotensina II determină vasoconstricție printr-un efect direct asupra celulelor musculare netede vasculare și prin stimularea sistemului nervos simpatic atât central cât și periferic prin facilitarea eliberării norepinefrinei din neuronii

simpatici şi eliberării de catecolamine din medula suprarenală. eliberarea de aldosteron din zona glomeruloasă a glandelor suprarenale, eliberarea de hormon antidiuretic din glanda pituitară posterioară şi sete. Astfel, hipertensiunea arterială este consecinţa atât a volumului vascular crescut, cât şi a rezistenţei vasculare periferice. Efectele pe termen lung ale creşterii angiotensinei II includ muşchiul neted vascular şi hipertrofia cardiacă.

În boala unilaterală, rinichiul normal contralateral este expus unei presiuni crescute de perfuzie, care îi suprimă eliberarea de renină şi creşte excreţia sa de sodiu (natureza presiunii). Într-o măsură limitată, acest lucru atenuează efectul presor al rinichiului implicat, dar produce şi un stimul cronic pentru eliberarea continuă de renină. În cele din urmă, expunerea cronică la

Figura 33-1 Consecinţele fiziologice şi patologice ale stenozei arterei renale. SNS, sistem nervos simpatic. (Cu amabilitatea Clinicii Mayo.)

creşterea presiunii arteriale sistemice determină nefroscleroză în rinichiul neafectat. Aceasta poate fi o cauză a hipertensiunii arteriale persistente după repararea cu succes a stenozei de lungă durată a arterei renale.

În boala bilaterală, stimularea iniţială a cascadei renină-angiotensină-aldosteron determină o creştere a volumului vascular. În absenţa unui rinichi neafectat, extinderea volumului persistă şi poate fi mecanismul dominant al hipertensiunii arteriale. Secreţia de renină este adesea suprimată prin extinderea persistentă a volumului. Dacă volumul vascular este scăzut, de exemplu prin terapia diuretică, hipertensiunea poate fi convertită înapoi într-o formă dependentă de renină.

ETIOLOGIE ŞI ISTORIE NATURALĂ

Orice tulburare care afectează perfuzia la un rinichi suficient pentru a stimula axa renină-angiotensină-aldosteron poate provoca hipertensiune renovasculară. Cauzele potențiale sunt enumerate în Tabelul 33-1. Marea majoritate a cazurilor se datorează aterosclerozei sau displaziei fibromusculare a principalelor artere renale sau a ramurilor acestora.

Displazia fibromusculară este cea mai frecventă la femeile cu vârste cuprinse între 15 şi 50 de ani.7 Este un proces displazic, neinflamator al peretelui arterial care duce la stenoza arterei renale şi perfuzia renală afectată. Cauza sa este necunoscută şi nu este asociată cu alți factori de risc cardiovascular. Displazia fibromusculară este bilaterală în 35% din cazuri. Este clasificat în subtipuri intimal, medial şi adventiţial pe baza stratului peretelui arterial care este afectat. Fibroplazia medială este cel mai frecvent subtip şi are caracter

Ateroscleroza

Boala fibromusculară

Anevrism de arteră renală Ateroemboli

Vasculita:

boala lui Takayasu

Poliarterita nodoasă

Malformaţie arteriovenoasă

Disecţia aortică

Disecţia arterei renale

Boala arterială renală asociată cu neurofibromatoză

Traumatism al arterei renale

Stenoza arterei renale indusă de radiaţii

Ligatura chirurgicala a arterei renale

Chisturi intrarenale mari

Tromboza arterei renale

Hematom subcapsular sau perirenal

Compresia tumorii

Fibroza retroperitoneală

Obstrucţie ureterală

sindromul William

aspect teristic de „sir de margele” pe angiografie. Granulele sunt de obicei mai mari decât diametrul segmentelor renale normale. Fibroplazia perimedială se poate prezenta ca o stenoză focală sau ca un „sir de margele”. Cu toate acestea, spre deosebire de fibroplazia medială, margelele sunt mai mici decât segmentele renale normale. Fibroplazia intimă reprezintă <10% din cazuri şi se poate prezenta ca o stenoză focală sau ca o îngustare lungă şi netedă, asemănătoare cu leziunile observate în vasculita cu vase mari. Hiperplazia adventiţială este rară şi poate prezenta zone localizate de stenoză. Displazia fibromusculară afectează în mod obişnuit segmentele arterei renale principale medii şi distale, extinzându-se adesea în ramuri. Subtipurile intimale şi adventiţiale sunt mai des asociate cu complicaţiile disecţiei şi trombozei. Fibroplazia medială progresează în aproximativ 30% din cazuri, dar rareori duce la ocluzie. Displazia fibromusculară reprezintă aproximativ 10% din cazurile de hipertensiune renovasculară.8

Boala renovasculară aterosclerotică este cea mai frecventă la persoanele în vârstă de 50 de ani sau peste care au factori de risc pentru boli cardiovasculare sau manifestă ateroscleroză în alte paturi vasculare. Boala renovasculară aterosclerotică este bilaterală în 30% din cazuri şi are o rată de progresie de 35% până la 50% pe o perioadă de 3 până la 5 ani. Progresia către ocluzie are loc în 3% până la 16% în acest interval, cu o probabilitate mai mare în vasele afectate mai sever la momentul iniţial.8 Boala vasculară renală aterosclerotică reprezintă o proporţie mică, dar în creştere a persoanelor vârstnice care ajung la stadiul final de boală renală.9-10 De obicei afectează artera renală proximală în apropierea sau la orificiul prelungirii arterei aterosclerotice a plăcii sau a arterei renale. orificiu.

SINDROME CLINICE

Cele două sindroame majore asociate cu boala renovasculară sunt hipertensiunea renovasculară şi nefropatia ischemică sau azotemică (fig. 33-2). Unii pacienţi pot avea manifestări ale ambelor sindroame, în timp ce alţii pot lipsi semne sau

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică.
Vă rugăm să consultaţi publicaţia tipărită.

Figura 33-2 Sindroame clinice asociate cu boala renovasculară. RAAS, sistem renină-angiotensină-aldosteron; GFR, rata de filtrare glomerulară. (Cu amabilitatea Clinicii Mayo.)

simptomele fiecaruia. Boala unilaterală este suficientă pentru a provoca sindromul de hipertensiune renovasculară, în timp ce nefropatia ischemică necesită de obicei stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză semnificativă a arterei renale la un rinichi care funcţionează singur. Un număr necunoscut de persoane cu stenoză a arterei renale nu dezvoltă nici hipertensiune arterială, nici anomalii semnificative ale funcţiei renale. În unele cazuri, dar nu în toate, acest lucru se datorează faptului că gradul de îngustare arterială este insuficient pentru a stimula axa renină-angiotensină-aldosteron. Studiile sugerează că îngustarea luminală de >70% până la 80% este necesară pentru a stimula secreţia de renină.11 Nicio dovadă din studii prospective nu indică faptul că revascularizarea stenozei arterei renale în absenţa hipertensiunii asociate sau a disfuncţiei renale este benefică.

Complicarea capacităţii de identificare a pacienţilor cu sindroame de hipertensiune renovasculară sau nefropatie ischemică este recunoaşterea faptului că hipertensiunea esenţială şi boala renală cronică coexistă de obicei cu boala renovasculară aterosclerotică. Hipertensiunea cronică interacţionează cu alţi factori de risc cardiovascular pentru a provoca ateroscleroză generalizată. Dovezile tot mai mari sugerează că procesul aterosclerotic are efecte adverse directe asupra microcirculaţiei intrarenale, ducând la leziuni renale şi disfuncţie progresivă. Plăcile de ateroscleroză aortică situate în apropierea originii arterelor renale se pot mări lent de-a lungul multor ani şi, în cele din urmă, se pot extinde pe unul sau ambele lumeni ale arterei renale, provocând un anumit grad de stenoză. Pacienţii mai în vârstă, cu antecedente de lungă durată de hipertensiune arterială, prezintă tensiune arterială dificil de controlat, cu sau fără disfuncţie renală şi se descoperă că au

boală renovasculară la o evaluare ulterioară. Majoritatea acestor pacienţi nu vor beneficia de revascularizare nici pentru controlul tensiunii arteriale, nici pentru păstrarea funcţiei renale.

HIPERTENSIUNEA RENOVASCULARĂ

Indicii clinice

Indiciile clinice care sugerează hipertensiunea renovasculară sunt notate în Tabelul 33-2. Hipertensiunea arterială esenţială are de obicei debutul în decada a patra sau a cincea de viaţă. Debutul hipertensiunii arteriale

Tabelul 33-2 Indicii clinice care sugerează hipertensiune renovasculară

Istorie

Debut în copilărie, vârsta adultă tânără sau după vârsta de 50 de ani

Absenţa antecedentelor familiale de HTA De scurtă durată (debut brusc) Agravarea recentă a HTA preexistentă Simptome de boală coronariană, cerebrală sau vasculară periferică

Consumul de tutun Diabet accelerat sau malign HTN HTN refractar

Examinare

Retinopatie de gradul III sau IV

Semne de boală coronariană, cerebrală sau vasculară periferică (pulsuri diminuate, lovituri)

Băuturi abdominale epigastrice

Hipokaliemie de laborator

Creatinină crescută

Proteinurie

Dislipidemie (colesterol total/LDL crescut, colesterol HDL scăzut)

Glicemie crescută

Rinichi mic la studiu imagistic

Cea mai specifică constatare la examenul fizic este prezenţa unui bătaie abdominală epigastrică. Bruits care sunt ascuţite, continue sau au atât componente sistolice cât şi diastolice sugerează stenoză vasculară semnificativă. În timp ce specificitatea este ridicată, sensibilitatea unei bătăi abdominale este scăzută; astfel absenţa unui sunet la examinare nu este suficientă pentru a exclude diagnosticul.

Rezultatele de laborator includ hipokaliemia, o consecinţă a aldosteronismului secundar. Creşterea creatininei serice şi o analiză de urină care arată proteinurie sunt frecvente. Policitemia datorată producţiei excesive de eritropoietină ca răspuns la ischemia renală este o constatare rară. Un rinichi mic observat în orice studiu imagistic ridică suspiciunea de boală renovasculară.

NEFROPATIE ISCHEMICĂ

Indicii clinice

Indiciile clinice care sugerează nefropatie ischemică sunt notate în Tabelul 33-3.23. Pacienţii cu nefropatie ischemică au adesea hipertensiune arterială şi semne de ateroscleroză extrarenală.

În cazul stenozei bilaterale critice a arterei renale sau a stenozei critice a arterei renale la un rinichi solitar, menţinerea presiunii hidrostatice transglomerulare pentru filtrare depinde de constricţia mediată de angiotensină II a arteriolelor eferente. Agenţii specifici care blochează generarea angiotensinei II (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei [IECA]) sau acţiunea (blocantele receptorilor angiotensinei [BRA]) duc la dilatarea artiolelor eferente asociate cu o reducere acută şi ocazional progresivă a RFG. Important, în hipertensiunea cronică însoţită de nefroscleroză, o scădere bruscă a tensiunii arteriale cu orice terapie este adesea asociată cu o mică creştere a creatininei serice. Aceasta este consecinţa modificărilor structurale legate de hipertensiune arterială în arterele mici ale rinichilor care au ca rezultat o schimbare a intervalului de autoreglare renală a filtrării glomerulare la un nivel minim mai ridicat al tensiunii arteriale. Modificările care afectează arteriolele renale aferente, inclusiv disfuncţia endotelială cu vasodilataţie afectată, arterioscleroza hialină şi hiperplazia miointimală, le fac mai puţin capabile să se dilate ca răspuns la o scădere bruscă şi semnificativă a tensiunii arteriale. Acest efect asupra funcţiei renale poate fi mai mare cu medicamentele care promovează dilatarea arteriolelor eferente. Spre deosebire de modificările funcţiei renale datorate nefropatiei ischemice, creşterile creatininei serice sunt mici şi de obicei se stabilizează sau scad cu controlul presiunii arteriale pe termen lung.

Tabelul 33-3 Indicii clinice care sugerează nefropatie ischemică

Persoanele la care ar trebui luată în considerare nefropatia ischemică demonstrează adesea creşteri severe (mai mult de 20%) acute ale creatininei serice ca răspuns la terapia IECA sau ARA sau creşteri progresive ale creatininei care nu se situează la testele în serie.24,25 În aceste situaţii, IECA sau BRA trebuie întrerupt şi evaluarea nefropatiei ischemice. Diagnosticul diferenţial al insuficienţei renale acute care complică terapia IECA sau ARA include utilizarea acestor medicamente în situaţii de scădere a volumului sanguin efectiv (utilizarea concomitentă de diuretice în doze mari, insuficienţă cardiacă severă) sau vasoconstricţie renală (utilizarea concomitentă de antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporină sau tacrolimus).

O prezentare spectaculoasă a nefropatiei ischemice este apariţia bruscă a dispneei din acumularea de lichid în spaţiile alveolare ale plămânilor, denumită „edem pulmonar rapid". Pacienţii prezintă de obicei detresă respiratorie acută cu debut brusc şi se observă că au tensiune arterială semnificativ crescută. Reducerea tensiunii arteriale cu utilizarea judicioasă a diureticelor şi a altor medicamente, după cum este necesar, are ca rezultat o ameliorare promptă a simptomelor. Factorii cauzali includ boala cardiacă hipertensivă subiacentă cu disfuncţie diastolică şi extinderea volumului extracelular din disfuncţia renală şi aldosteronismul secundar.27,28 Episoadele acute sunt adesea precipitate de creşterile labile ale tensiunii arteriale care sunt frecvente în această tulburare. Diagnosticul diferenţial al edemului pulmonar rapid include etiologii cardiace (infarct miocardic acut, insuficienţă aortică sau mitrală acută) şi cauze noncardiace (embolie pulmonară şi pneumonie). Nefropatia ischemică trebuie luată în considerare şi la pacienţii hipertensivi care prezintă insuficienţă cardiacă congestivă, dar care nu au boală cardiacă ischemică sau valvulară.

Nefropatia ischemică trebuie luată în considerare şi la toţi pacienţii în vârstă care dezvoltă o creştere progresivă a creatininei serice, mai ales dacă există dovezi de ateroscleroză extrarenală şi sedimentul urinar nu sugerează glomerulonefrită. Ar putea fi rezonabil să se ia în considerare această tulburare la pacienţii cu factori de risc care prezintă boală renală în stadiu terminal de cauză incertă înainte de iniţierea terapiei de substituţie renală. În cele din urmă, deoarece boala vasculară renală aterosclerotică este o tulburare progresivă, o creştere a creatininei serice la un pacient cu un diagnostic anterior de boală vasculară renală aterosclerotică unilaterală ar trebui să determine o evaluare pentru nefropatie ischemică chiar dacă tensiunea arterială este controlată.

Diagnosticul diferenţial al creatininei în creştere la un pacient în vârstă cu hipertensiune cronică şi ateroscleroză extrarenală include embolizarea colesterolului (boală renală ateroembolica), nefrita interstiţială indusă de medicamente şi nefropatia obstructivă. Desi boala renala ateroembolica este adesea o complicatie a angiografiei, chirurgiei vasculare sau anticoagularii, apare spontan in pana la 20% din cazuri. Asocierea sa cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale semnificative şi labile şi o creştere a creatininei serice ridică frecvent suspiciunea de boală renovasculară şi nefropatie ischemică. Diferenţierea bolii renale ateroembolice de nefropatia ischemică este importantă deoarece angiografia sau intervenţiile vasculare pot precipita embolizarea colesterolului în continuare cu consecinţe grave. Descoperirile fizice asociate cu boala ateroembolica sistemica includ livedo reticularis si sindromul „deget albastru". Livedo reticularis constă dintr-o pete albastru-roşie a pielii într-un model asemănător cu o plasă, adesea vizibilă peste extremităţile inferioare şi fesele care decurg din obstrucţia vaselor mici din dermul profund. Sindromul degetului albastru apare sub forma unor leziuni mici, cianotice, dureroase la nivelul picioarelor sau degetelor de la picioare, care se pot ulcera şi adesea sunt bilaterale. Ocazional, embolii de colesterol sunt vizibili la examinarea retinei. Rezultatele de laborator includ anemie, leucocitoză, trombocitopenie, creşterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă serică şi eozinofilie a sângelui şi a urinei.

EVALUARE DIAGNOSTIC

Odată ce se suspectează hipertensiunea renovasculară sau nefropatia ischemică, sunt disponibile mai multe teste neinvazive pentru a evalua starea arterelor renale (Tabelul 33-4). În mod ideal, testele de screening ar trebui să aibă suficientă sensibilitate şi specificitate pentru a limita utilizarea angiografiei invazive (standardul de referinţă pentru stabilirea diagnosticului) la acei pacienţi cu cea mai mare probabilitate de a avea tulburarea şi de a beneficia de intervenţie. Testele de screening care abordează această cerinţă sunt ultrasonografia renală duplex, angiografia CT şi MRA cu contrast. Testele de screening care nu respectă această cerinţă sunt urografia intravenoasă, testul cu captopril şi măsurătorile plasmatice ale activităţii reninei din vena periferică sau renală.

UROGRAFIE INTRAVENOSĂ

Acesta este unul dintre primele teste utilizate în mod obişnuit pentru depistarea bolii renovasculare. Criteriile pentru un test pozitiv includ o diferenţă de lungime a rinichilor de > 1,5 cm, apariţia întârziată a contrastului în sistemul caliceal al rinichiului implicat şi creşterea concentraţiei de contrast în rinichiul implicat pe filmele tardive. Acest test nu mai este recomandat din cauza caracteristicilor slabe ale testului, a limitărilor interpretării testului şi a riscului de contrast în prezenţa azotemiei şi a disponibilităţii unor teste mai noi şi mai precise.31

ACTIVITATEA RENINEI PLASMICE, RENINA VENELOR RENALE ŞI TESTUL CAPTOPRIL

Deşi hipertensiunea arterială datorată stenozei unilaterale a arterei renale este dependentă de renină, o activitate crescută a reninei plasmatice (PRA) este o constatare nespecifică care este adesea observată în hipertensiunea esenţială.31 În plus, PRA este foarte variabilă la pacienţii cu hipertensiune renovasculară şi se observă frecvent valori scăzute. Creşterea tensiunii arteriale mediată de angiotensină II şi retenţia de sare şi apă readuce PRA iniţial crescută la normal. În plus, variaţia aportului alimentar de sare şi multe medicamente influenţează PRA. Toţi aceşti factori trebuie controlaţi pentru a interpreta corect PRA, ceea ce face ca măsurarea nivelului PRA să fie nepractică ca test de screening. În plus, în nefropatia ischemică, hipertensiunea este de obicei dependentă de volum şi asociată cu PRA scăzută.

Prelevarea de probe din vena renală a PRA este supusă aceloraşi limitări menţionate anterior şi este invazivă. Cu toate acestea, poate avea un rol limitat în identificarea pacienţilor cu rinichi nefuncţional din cauza ocluziei arterei renale care ar beneficia de nefrectomie.32

Testul cu captopril se efectuează prin măsurarea PRA la momentul iniţial şi repetând măsura la 60 de minute după administrarea orală de captopril. O creştere semnificativă a PRA indusă de captopril este în concordanţă cu o stimulare a axei reninei şi o probabilitate crescută de hipertensiune renovasculară. Din păcate, efectul captoprilului asupra PRA nici nu măreşte semnificativ sensibilitatea sa ca test de screening şi nici nu elimină multiplele probleme recent analizate care influenţează negativ valoarea sa ca test de screening.

SCINTIGRAFIE RENALĂ CAPTOPRIL

Tehnicile de imagistică cu radionuclizi oferă informaţii despre dimensiunea renală, perfuzie şi funcţia excretorie. Testul se efectuează la 60 de minute după ingestia orală a unei doze de 50 mg de captopril. Agenţii radionuclizi utilizaţi sunt acidul pentetic radiomarcat (acid dietilentriamin pentaacetic [DTPA]), un marker al filtrării glomerulare sau mertiatida (mercaptoacetultriglicină [MAG3]), un marker al fluxului sanguin renal. Măsurătorile renale utilizate pentru evaluarea stenozei arterei renale includ timpul până la activitatea maximă a radionuclizilor, activitatea maximă, cursul de timp al eliminării corticale a radionuclidului şi RFG estimat pentru un singur rinichi. Motivul pentru utilizarea captoprilului este recunoaşterea faptului că, în prezenţa unei stenoze critice a arterei renale, presiunea transcapilară pentru filtrarea glomerulară depinde de constricţia arteriolară eferentă mediată de angiotensină II. Prin inducerea vasodilataţiei arteriolare eferente, captoprilul determină o scădere acută a RFG şi a fluxului sanguin renal în rinichiul afectat, care este detectată prin compararea ratelor de captare şi excreţie a radionuclidului de către rinichii individuali. Studiile iniţiale efectuate pe eşantioane foarte selectate în medii de cercetare au sugerat sensibilitate şi specificitate ridicate; totuşi, atunci când au fost studiate în cadrul practicii clinice, sensibilitatea şi specificitatea au fost similare cu cele ale urografiei intravenoase.33 Astfel, rolul său în screening-ul hipertensiunii renovasculare este pus sub semnul întrebării.

ECOGRAFIE RENAL DUPLEX

Ecografia duplex renală combină ultrasunetele în modul B cu examinarea Doppler. Este un test de screening util deoarece oferă informaţii despre localizarea şi severitatea stenozei; oferă o estimare a dimensiunii renale; ecrane pentru uropatie obstructivă şi anevrism de aortă; este sigur de efectuat în cazul insuficienţei renale; nu este afectat de disfuncţia renală; nu necesită comparaţii între rinichi pentru interpretare; oferă o măsură a bolii vaselor mici la rinichi; şi este relativ ieftin de efectuat.31,34 În plus, ultrasonografia duplex este testul neinvaziv de elecţie pentru urmărirea stenozei arterei renale după plasarea stentului. MRA este afectată de împrăştiere sau artefact produs de stent. Angiografia CT poate fi utilizată, dar necesită contrast şi este mai costisitoare decât ecografie duplex.35 Diagnosticul stenozei arterei renale se bazează pe identificarea creşterii vitezei fluxului sanguin la locul stenozei. O stenoză de > 60% este asociată cu o viteză sistolica maximă > 200 cm/sec şi un raport al vitezei sistolice maxime renale-aortice > 3,5.

Măsurarea vitezei fluxului în arterele segmentare renale permite calcularea „indicelui de rezistenţă" ([1 - (viteza sistolica maximă a vitezei diastolice]) x 100). Creşterea acestei măsuri reflectă modificări structurale ale arterelor renale mici asociate cu nefroscleroza şi identifică pacienţii cu risc crescut de boală renală progresivă.36 Un indice de rezistenţă >80 poate identifica pacienţii cu stenoză de arteră renală la care intervenţiile pentru ameliorarea stenozei sunt mai puţin probabil să ducă la scăderea tensiunii arteriale, îmbunătăţirea funcţiei renale sau pe termen lung. răspuns slab la tratament din cauza unui studiu care a arătat îmbunătăţiri ale tensiunii arteriale şi ale funcţiei renale la pacienţii cu stenturi la care indicele de rezistenţă a fost mai mare de 80,38

Ultrasonografia duplex necesită abilităţi semnificative ale operatorului, poate lipsi arterele renale accesorii (sensibilitate ~67%) sau stenoza în artera sau ramurile renale principale distale şi este nesatisfăcătoare din punct de vedere tehnic în 4% până la 13% din cazuri din cauza obezităţii sau a prezenţei excesive de gaze intestinale.31

ANGIOGRAFIA TOMOGRAFICA COMPUTERIZATA

Angiografia CT oferă imagini ale arterelor renale şi ale aortei. Acest studiu oferă, de asemenea, o estimare a dimensiunii renale şi imagistică a morfologiei renale şi suprarenale.39 Angiografia CT constă într-o imagine CT iniţială fără contrast a abdomenului, urmată de angiografie CT. Imaginile axiale sunt obţinute în timpul unei reţineri a respiraţiei cronometrate pentru a coincide cu faza arterială a unei perfuzii în bolus de contrast într-o venă periferică. Datele dobândite sunt apoi reformatate folosind mai multe programe software diferite pentru a obţine imagini reconstruite 2- şi 3-D. Experienţa operatorului, echipamentul şi variaţia tehnicii de reformatare utilizate pot influenţa performanţa testului. Sensibilitatea şi specificitatea generală sunt mai mari decât pentru ecografie duplex.40 Cu toate acestea, este necesară o cantitate relativ mare de contrast (120 până la 150 ml), limitând utilizarea acestuia în cazul insuficienţei renale sau alergiei la contrast; foloseşte radiaţii ionizante; şi este mai scumpă decât ultrasonografia duplex. Similar cu ultrasonografia duplex, acest studiu este mai puţin util la pacienţii obezi din cauza limitărilor de mişcare a mesei pentru achiziţia de imagini. Pacienţii trebuie să poată suspenda respiraţia în timpul achiziţiei imaginii, deoarece artefactele respiratorii pot degrada semnificativ calitatea imaginii. Boala aterosclerotică este identificată mai uşor decât boala fibromusculară. Angiografia CT este un test bun pentru identificarea disecţiei arterelor renale şi a anevrismelor şi este mai bună decât ecografia duplex pentru identificarea arterelor renale accesorii.

ANGIOGRAFIE DE REZONANŢĂ MAGNETICĂ CU CONTRAST

Similar cu angiografia CT, angiografia RM cu contrast oferă imagini ale arterelor renale, aortei, rinichilor şi glandelor suprarenale.41 Testul începe cu imagini de rutină ponderate T1 şi T2 pentru evaluarea organelor abdominale, inclusiv rinichii şi glandele suprarenale. Ulterior, datele sunt obţinute în timpul unei reţineri a respiraţiei cronometrate pentru a coincide cu faza arterială a unei perfuzii în bolus de gadoliniu dintr-o venă antecubitală. Similar cu angiografia CT, programele software sunt apoi utilizate pentru a construi reforme 3-D multiplane. Deşi angiografia RM în sine este independentă de operator, este necesară o expertiză considerabilă pentru procesarea şi interpretarea imaginilor. În plus, pacienţii trebuie să poată suspenda respiraţia în timpul achiziţiei de date, deoarece respiraţia poate induce artefacte semnificative. Spre deosebire de angiografia CT, acest test poate fi efectuat în siguranţă în caz de insuficienţă renală sau alergie la contrast. Angiografia RM cu contrast este mai bună decât ultrasonografia duplex în identificarea arterelor renale accesorii şi nu necesită expunere la radiaţii ionizante. În ansamblu, sensibilitatea şi specificitatea sunt similare cu cele ale angiografiei CT40. Angiografia RM cu contrast este superioară ultrasonografiei duplex pentru identificarea leziunilor aterosclerotice, în special la subiecţii obezi.42,43 Cu toate acestea, este mai costisitoare şi are sensibilitate redusă pentru

identificarea displaziei fibromusculare, care este mai bine identificată prin ultrasonografia duplex. În până la

o treime dintre pacienţi severitatea stenozei poate fi supraestimată. Nu toţi pacienţii pot fi examinaţi cu imagistica RM. Claustrofobia este o limitare care poate fi depăşită adesea prin utilizarea sedativelor. Pacienţii cu implanturi metalice, cum ar fi valvele cardiace mecanice şi clipuri pentru anevrism cerebral, sau implanturi activate electric, cum ar fi stimulatoarele cardiace, nu pot fi studiaţi.

ANGIOGRAFIE DE CONTRAST

Angiografia cu contrast rămâne standardul de referinţă. Intervenţia percutanată cu sau fără stentare poate fi efectuată în momentul angiografiei diagnostice, dacă este identificată o leziune solubilă. Un avantaj major al angiografiei cu contrast este rezoluţia spaţială superioară, care permite vizualizarea clară a tuturor porţiunilor arterei renale, inclusiv ramurile şi identificarea arterelor renale accesorii. Cu toate acestea, o limitare a angiografiei este numărul restrâns de planuri de proiecţie care poate determina subestimarea severităţii stenozelor excentrice şi poate face dificilă identificarea originilor arterelor renale în prezenţa unei aorte sinuoase. În plus, riscurile angiografiei cu contrast includ complicaţii la locul de acces ale hematomului, pseudoanevrismului şi fistulei venoase arteriale, alergie indusă de substanţă de contrast şi insuficienţă renală acută şi ateroemboli.

Insuficienţa renală acută indusă de contrast este asociată cu o morbiditate şi mortalitate crescute. Este mai puţin frecventă la pacienţii cu funcţie renală normală. Factorii de risc în stabilirea funcţiei renale afectate includ doze mari de substanţe de contrast ionice, hiperosmolare; diabet; insuficienţă cardiacă congestivă; epuizarea volumului; şi utilizarea concomitentă a medicamentelor potenţial nefrotoxice.45,46 Au fost studiate o serie de metode pentru a reduce riscul de insuficienţă renală acută indusă de contrast. Hidratarea cu soluţie salină 0,9% este de ajutor. În plus, este benefică utilizarea unor doze mai mici de agenţi neionici, cu osmolare scăzută. Hidratarea cu o soluţie de bicarbonat de sodiu s-a dovedit, de asemenea, a fi promiţătoare. În cele din urmă, utilizarea substanţelor de contrast neiodate, cum ar fi CO2 şi gadoliniu, ar trebui luată în considerare în cazul disfuncţiei renale semnificative (GFR <30 mL/min sau creatinina serică >2,0 mg/dL).

ABORDAREA EVALUĂRII DIAGNOSTIC

Indicii clinice pentru diagnosticul
de hipertensiune renovasculară
sau nefropatie ischemică

Imagistica neinvazivă

Ecografia duplex

MRA îmbunătăţită cu gadoliniu

angiografie CT

Costul, factorii specifici pacientului, disponibilitatea locală determină selecţia testului

Test negativ

Intermediar-clinic I

suspiciune de boală Pozitiv

(probabilitate pretestare 20-30%) test

Angiografie cu contrast
Utilizaţi CO2 sau gadoliniu dacă
creatinina serica >2,0 mg/dL

Test pozitiv

Angioplastie ± stentare la timp

de studiu pentru leziuni remediabile

Opţiuni chirurgicale

Revascularizarea nu este posibilă

Figura 33-3 Abordarea diagnostică a hipertensiunii renovasculare. CT, tomografie computerizată; MRA, angiografie prin rezonanţă magnetică.

grafica; cu toate acestea, costul, disponibilitatea locală şi expertiza şi factorii specifici pacientului sunt consideraţii importante pentru selecţia unui test specific.

În al doilea rând, testele neinvazive sunt mai bune pentru identificarea bolii aterosclerotice decât pentru displazia fibromusculară. În general, ecografia duplex este probabil cea mai bună alegere pentru a detecta boala fibromusculară. La pacienţii cu o probabilitate mare de boală fibromusculară, angiografia cu contrast trebuie luată în considerare dacă rezultatele screening-ului neinvaziv sunt ambigue.

În al treilea rând, un studiu comparativ prospectiv multicentric al angiografiei CT şi ARM cu contrast a demonstrat că ambele studii au avut sensibilităţi sub 90% pentru detectarea bolii arterelor renale aterosclerotice semnificative. Astfel, având în vedere înţelegerea noastră actuală a acurateţei diagnostice a testelor non-invazive, valoarea lor primară pare să fie în evaluarea pacienţilor cu o probabilitate intermediară de boală înainte de testare (20% până la 30%). Aceasta este circumstanţa cel mai frecvent întâlnită în practica clinică. În acest context, un test de screening neinvaziv satisfăcător din punct de vedere tehnic care este negativ reduce probabilitatea de boală post-test la <5%, probabilitate care nu justifică o evaluare ulterioară (vezi Capitolul 1). Pe de altă parte, dacă probabilitatea pretest este > 50%, un test de screening negativ are totuşi o probabilitate reziduală semnificativă (posttest) de boală, adesea > 20%, un nivel care poate justifica o evaluare ulterioară. Astfel, în contextul unei probabilităţi mari de boală înainte de testare, angiografia cu contrast ar

trebui considerată fie ca test inițial la pacienții cu risc scăzut de complicații din studiu, fie ca studiu ulterior dacă rezultatele testelor de screening neinvazive sunt ambigue. Sunt disponibile reguli de predicție clinică pentru estimarea probabilității pretest de apariție a bolii renovasculare.51,52

MANAGEMENTUL BOLII RENOVASCULARE

Obiectivele majore ale tratamentului sunt reducerea morbidității și mortalității prin scăderea tensiunii arteriale și îmbunătățirea sau stabilizarea funcției renale. Opțiunile de tratament includ mai multe proceduri de revascularizare constând în diferite opțiuni chirurgicale sau angioplastie cu sau fără stentare endovasculară sau management medical conservator. Deoarece „vindecarea" hipertensiunii arteriale adesea nu este atinsă, majoritatea pacienților cu boală renovasculară și hipertensiune arterială necesită un management medical pe tot parcursul vieții, indiferent de utilizarea terapiilor de revascularizare. Pe lângă controlul tensiunii arteriale, managementul medical include identificarea și tratamentul tuturor factorilor de risc cardiovascular modificabili, deoarece cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate la pacienții hipertensivi cu boală renovasculară sunt boala coronariană și accidentul vascular cerebral.

TERAPIA MEDICALĂ

Deoarece boala renovasculară este o formă potențial curabilă de hipertensiune arterială, primul aspect ar trebui să fie revascularizarea. Cu toate acestea, există mai multe situații în care terapia medicală fără revascularizare concomitentă este o opțiune rezonabilă (Tabelul 33-5). Terapia medicală este adecvată dacă semnificația hemodinamică a unei leziuni de arteră renală este discutabilă, dacă nu este susceptibilă de revascularizare din cauza localizării acesteia (leziuni în arterele segmentare sau care implică puncte de ramificație) sau dacă pacientul refuză terapia intervențională. S-a descoperit că mulți pacienți în vârstă cu hipertensiune arterială de lungă durată și insuficiență renală cronică stabilă suferă de boală renovasculară. După cum sa menționat mai devreme, majoritatea acestor pacienți au hipertensiune arterială esențială și ar trebui tratați medical. Terapia medicală este de asemenea preferată dacă leziunea arterei renale este semnificativă hemodinamic, dar există dovezi de leziune ischemică avansată a rinichiului afectat, manifestată prin atrofie renală.

Tabelul 33-5 Indicații pentru tratamentul medical al hipertensiunii renovasculare

Semnificația hemodinamică incertă a leziunii arterei renale

Stenoza arterei renale nu este supusă revascularizării Pacientul refuză revascularizarea

Hipertensiune arterială cronică stabilă și disfuncție renală

Dovezi de leziune ischemică avansată a rinichiului stenotic Insuficiență renală avansată

Stenoză unilaterală a arterei renale cu creatinine serice

>2,5 mg/dL

Stenoză bilaterală a arterei renale cu creatinine serice

>3,0 mg/dL

Stenoza arterei renale şi o aortă sever bolnavă (subţierea corticală, lungimea renală <8 cm) sau un indice de rezistenţă ridicat prin ultrasonografie (>80).37 În plus, terapia medicală este opţiunea potrivită pentru majoritatea pacienţilor cu o creştere semnificativă a creatininei serice şi markeri asociaţi ai bolii renale parenchimatoase, deoarece riscul de insuficienţă renală asociat cu terapiile invazive este rar îmbunătăţit şi funcţiile renale sunt rar îmbunătăţite. observat. Aceasta ar include pacienţii cu boală unilaterală şi o creatinine serice >2,5 mg/dL sau pacienţi cu boală bilaterală şi o creatinine serice >3,0 mg/dL, mai ales în prezenţa markerilor bolii renale parenchimatoase (atrofie corticală, rinichi mici, indice de rezistenţă ridicat). În cele din urmă, opţiunea medicală poate fi aleasă dacă boala renovasculară aterosclerotică este prezentă la un pacient care prezintă un risc ridicat de intervenţie chirurgicală şi care are o aortă grav bolnavă cu plăci ulcerative, pentru care riscul de ateroembolism în urma intervenţiei pe cateter este crescut.

Scopul terapiei medicamentoase ar trebui să fie scăderea tensiunii arteriale la cabinet la <140/90 mm Hg. În prezenţa diabetului zaharat concomitent sau a bolii cronice de rinichi, trebuie atins un obiectiv mai scăzut de <130/80 mm Hg.53 Tratamentul farmacologic trebuie axat pe blocarea producţiei de angiotensină II sau a receptorului de angiotensină II, sau pe ambele, şi pe efectele postreceptoare ale angiotensinei II, precum şi pe scăderea tensiunii arteriale până la obiectiv. Important este că majoritatea pacienţilor cu boală renovasculară au hipertensiune arterială rezistentă şi necesită medicamente antihipertensive în plus faţă de cele care blochează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS). Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanţii receptorilor angiotensinei (BRA) ar trebui să fie consideraţi medicamente iniţiale de elecţie. Disponibilitatea şi utilizarea pe scară largă a acestor medicamente sunt în mare măsură responsabile pentru ratele îmbunătăţite de control al tensiunii arteriale la pacienţii cu boală renovasculară.54 Deoarece aceste medicamente inhibă doar parţial producţia de angiotensină II sau interacţiunea angiotensinei II cu receptorul său, titrarea la dozele maxim tolerate este adesea benefică. Mai mult, blocarea dublă a cascadei renină-angiotensină prin utilizarea terapiei combinate atât cu un IECA cât şi cu un BRA poate fi mai eficientă decât oricare dintre agenţii utilizati singuri. Această opţiune poate fi luată în considerare în cazurile de hipertensiune arterială rezistentă dacă alte strategii au eşuat.55 Când se utilizează aceste clase de medicamente, creatinina şi potasiul seric trebuie măsurate în decurs de 1 săptămână de la iniţierea terapiei şi cu creşterea ulterioară a dozei.

Angiotensina II stimulează producţia şi eliberarea de aldosteron din zona glomeruloasă a glandelor suprarenale, ducând la retenţia de sare şi apă, ceea ce contribuie la creşterea tensiunii arteriale la pacienţii cu boală renovasculară. Mai mult decât atât, reducerea nivelurilor de aldosteron observată acut cu terapia IECA sau ARA devine adesea mai puţin evidentă cu terapia cronică.56 Acest fenomen de „scăpare de aldosteron” se poate datora unei creşteri a formării angiotensinei II din căile alternative non-ACE care interacţionează cu o creştere reactivă a numărului de receptori de angiotensină II. În plus, hiperkaliemia din

terapia IECA sau ARB stimulează producţia de aldosteron. Astfel, terapia diuretică este foarte eficientă în combinaţie cu terapia IECA sau ARB pentru controlul tensiunii arteriale la majoritatea pacienţilor cu hipertensiune renovasculară. În cazurile de hipertensiune arterială rezistentă, se poate lua în considerare şi utilizarea unor antagonişti specifici ai receptorilor de mineralocorticol, mai ales dacă se observă o creştere a aldosteronului; totuşi, dacă aceşti agenţi sunt utilizaţi în combinaţie cu IECA sau ARA, potasiul trebuie monitorizat cu atenţie.

Mai multe alte medicamente antihipertensive sunt potenţial utile. Hipertensiunea renovasculară se caracterizează hemodi- namic prin creşterea rezistenţei vasculare periferice; astfel vasodilatatoarele directe sunt utile. Acestea includ blocanţii canalelor de calciu, hidralazina şi minoxidilul. Atunci când sunt utilizate singure, hidralazina şi minoxidilul provoacă retenţie reactivă de lichid şi stimularea sistemului nervos simpatic, aşa că trebuie utilizate numai în combinaţie cu un diuretic şi un inhibitor adrenergic. [I-blocantele sunt, de asemenea, utili în parte datorită capacităţii lor de a inhiba eliberarea de renină mediată simpatic. În cele din urmă, deoarece angiotensina II stimulează activitatea sistemului nervos simpatic, pot fi luate în considerare medicamentele simpaticolitice, cum ar fi clonidina sau guanfacina. Cu toate acestea, din cauza profilului lor de efecte secundare, aceste medicamente sunt utilizate în general selectiv la pacienţii care nu sunt controlaţi cu terapii standard.

La toţi pacienţii cu hipertensiune arterială renovasculară şi în special la cei cu boală aterosclerotică, managementul medical ar trebui să includă şi terapii pentru inhibarea progresiei aterosclerozei. Tratamentele includ strategii de renunţare la fumat, inhibarea trombocitelor şi utilizarea terapiilor farmacologice pentru controlul lipidelor. Terapia cu statine poate întârzia progresia sau chiar poate induce regresia leziunilor vasculare renale aterosclerotice.57

Reducerea tensiunii arteriale fără revascularizare poate agrava leziunea ischemică a unui rinichi afectat. În plus, poate să apară progresia unei leziuni până la ocluzie sau tromboză de arteră renală cu pierderea ireversibilă a rinichiului afectat. Aceste rezultate adverse sunt rare în cazul bolii fibromusculare şi apar în principal în ateroscleroză. În boala unilaterală, aceste evenimente adverse nu sunt întotdeauna asociate cu o creştere a creatininei serice. În boala bilaterală sau în boala unilaterală în prezenţa nefrosclerozei, o mică creştere a creatininei cu scăderea acută a tensiunii arteriale este frecventă, mai ales după iniţierea terapiei cu IECA sau ARA24. În unele cazuri, aceasta se datorează pierderii acute a vasoconstricţiei arteriolare eferente dependente de angiotensină II, care este necesară pentru menţinerea presiunii glomerului transcapilară adecvată. În alte cazuri, se datorează pur şi simplu scăderii tensiunii arteriale sistemice sub nivelul de autoreglare a filtrării glomerulare în rinichii care adăpostesc modificări ale nefrosclerozei din hipertensiunea cronică. Odată cu continuarea terapiei, creatinina se stabilizează şi poate scădea. Cu toate acestea, în 2% până la 6% din cazuri, o creştere mare a creatininei poate apărea în mod acut după iniţierea tratamentului cu IECA, ARA sau diuretic.58 Această modificare poate fi inversată rapid prin reducerea sau întreruperea terapiei cu diuretice, IECA sau ARA. După

recuperarea funcţiei renale, revascularizarea trebuie luată în considerare la pacienţii cu boală bilaterală.

În general, dezvoltarea insuficienţei renale progresive este mai puţin frecventă la majoritatea pacienţilor cu boală aterosclerotică gestionată medical59-61. Cu toate acestea, acest rezultat advers potenţial trebuie discutat cu pacientul la începutul terapiei medicale. Măsurile în serie ale funcţiei şi dimensiunii renale sunt componente importante ale îngrijirii de urmărire. O creştere a creatininei serice ar trebui să declanşeze o evaluare diagnostică care să includă evaluarea bolii ocluzive progresive a arterei renale şi posibila nevoie de revascularizare.

REEVASCULARIZAREA

Deşi este incert dacă strategiile de revascularizare sunt superioare tratamentului medical la majoritatea pacienţilor cu boală renovasculară şi hipertensiune arterială sau disfuncţie renală, este rezonabil să se ia în considerare unele subgrupuri pentru terapia intervenţională (Tabelul 33-6). În general, pacienţii cu hipertensiune arterială cu debut recent (<5 ani) sau cei cu hipertensiune arterială cronică care experimentează o creştere acută neechivocă a tensiunii arteriale sunt mai susceptibili de a avea un rezultat favorabil din revascularizare decât pacienţii cu hipertensiune arterială cronică stabilă. La pacienţii mai tineri, care prezintă un risc mai scăzut de complicaţii, eliminarea sau reducerea nevoii de medicamente antihipertensive este o indicaţie adecvată pentru alegerea revascularizării. Acest grup include majoritatea pacienţilor cu displazie fibromusculară şi unii pacienţi cu boală renală aterosclerotică. Dacă revascularizarea are ca rezultat rate mai scăzute de morbiditate, mortalitate sau boală renală în stadiu terminal decât managementul medical şi un control bun al tensiunii arteriale pe termen lung rămâne incert.

În general, pacienţii cu hipertensiune arterială refractară au beneficiat de revascularizare cu tensiune arterială scăzută şi o necesitate redusă de medicaţie.62 Hipertensiunea arterială refractară este definită ca tensiune arterială peste obiectiv, în ciuda utilizării a dozelor complete de trei medicamente antihipertensive, inclusiv un diuretic. Unii pacienţi au hipertensiune arterială refractară din cauza intoleranţei la medicamente sau a respectării slabe a tratamentului pe termen lung. De asemenea, ar trebui luate în considerare pentru revascularizare.

În practica curentă, păstrarea funcţiei renale este o indicaţie mai frecventă pentru revascularizare decât controlul tensiunii arteriale. Această indicaţie apare aproape exclusiv la pacienţii cu boală arterială renală aterosclerotică. De obicei sunt mai în vârstă şi au dovezi de ateroscleroză sistemică. Identificarea pacienţilor care au cea mai mare probabilitate de a experimenta îmbunătăţirea sau stabilizarea funcţiei renale în urma revascularizării

Tabelul 33-6 Indicaţii pentru revascularizare renală

Displazia fibromusculară

Ateroscleroza:

Pacienţi mai tineri (<70 de ani) cu debut recent sau agravare a hipertensiunii arteriale

Hipertensiune arterială refractară

Doze complete de 3 medicamente, inclusiv un diuretic adecvat pentru nivelul funcţiei renale

Funcţia renală dependentă de hipertensiune arterială

Indicaţie convingătoare pentru terapia IECA sau ARB + IECA sau insuficienţă renală acută indusă de ARA

Edem pulmonar rapid

Insuficienţă cardiacă congestivă refractară cu stenoză bilaterală a arterei renale

Scăderea recentă şi progresivă a funcţiei renale: stenoze critice bilaterale sau stenoză într-un rinichi care funcţionează singur. Dimensiunea renală >8 cm, indice de rezistenţă <80, creatinina serică <3,0 mg/dL

Alte cauze ale disfuncţiei renale excluse (obstrucţie, nefrită interstiţială, boală renală ateroembolica, boală glomerulară)

IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină.

este o provocare. Pentru pacienţii cu o creştere recentă şi progresivă a creatininei care este inexplicabilă şi care au markeri ai rinichilor „salvabili" bazaţi pe dimensiunea renală adecvată, grosimea corticală şi indici normali de rezistenţă sunt cel mai probabil să beneficieze de procedurile de revascularizare. Studiile până în prezent au arătat că procedurile de revascularizare la pacienţii cu insuficienţă renală sunt asociate cu îmbunătăţirea funcţiei renale în aproximativ 25% din cazuri şi nicio modificare acută, dar stabilizarea pe termen lung a funcţiei renale în aproximativ 50%. De îngrijorare este observaţia că la aproximativ 25% dintre pacienţi, funcţia renală continuă să se deterioreze, uneori într-un mod accelerat, în urma unei proceduri de revascularizare.63 Factorii care provoacă deteriorarea acută a funcţiei renale nu sunt bine înţeleşi, dar includ ateroembolizarea renală şi toxicitatea de contrast. Având în vedere potenţialul de agravare a funcţiei renale cu intervenţie, pacienţii cu insuficienţă renală cronică stabilă şi tensiune arterială controlată probabil nu ar trebui luaţi în considerare pentru revascularizare. Cu rare excepţii (scăderea subacută a funcţiei renale cu rinichi de mărime normală), pacienţii cu insuficienţă renală avansată (creatinina serică > 3,0 mg/dL) nu beneficiază de revascularizare.

După cum sa menţionat anterior, la unii pacienţi cu stenoză bilaterală a arterei renale, scăderea presiunii sistemice cu orice combinaţie de medicamente reduce presiunea de perfuzie renală sub intervalul de autoreglare, determinând o scădere acută şi progresivă a

funcţiei renale. La astfel de pacienţi, nu se poate obţine un control adecvat al tensiunii arteriale şi al funcţiei renale stabile şi trebuie luată în considerare revascularizarea. La pacienţii care demonstrează insuficienţă renală acută cu terapie cu IECA sau ARB şi la care există o indicaţie convingătoare pentru utilizarea acestor medicamente, revascularizarea poate fi rezonabilă.

În cele din urmă, stenoza bilaterală a arterei renale aterosclerotice poate fi o cauză importantă precipitantă a episoadelor recurente de edem pulmonar rapid şi insuficienţă cardiacă congestivă. Revascularizarea s-a dovedit a fi eficientă în reducerea frecvenţei unor astfel de evenimente în asociere cu scăderi semnificative ale tensiunii arteriale.64

INTERVENŢIE PERCUTANĂ

Angioplastia percutanată este tratamentul de elecţie pentru leziunile remediabile din cauza displaziei fibromusculare. Indicaţia majoră este hipertensiunea arterială deoarece această boală evoluează rar la ocluzie totală cu pierderea funcţiei renale. Majoritatea pacienţilor sunt tineri şi au funcţie renală normală; astfel riscurile intervenţiei sunt minime. Ratele de succes tehnic sunt >90%. Ratele de vindecare a hipertensiunii arteriale variază de la 14% la 59%, iar ratele de îmbunătăţire variază de la 21% la 59%. Ratele de eşec variază de la 2% la 30%.7 Ratele de restnoză sunt <10%. Stentul este rareori necesar, dar este utilizat dacă rezultatele angioplastiei sunt inadecvate sau dacă are loc disecţia arterei renale.

Angioplastia cu stent a înlocuit intervenţia chirurgicală în majoritatea centrelor pentru tratamentul stenozei arterei renale aterosclerotice. Stentul este necesar pentru leziunile ostiale. Comparativ cu angioplastia numai, angioplastia cu stent este asociată cu o rată mai mare de succes tehnic şi o rată mai mică de restenoză în urmărire.65 În prezent, restenoza la 1 an apare la aproximativ 26% dintre pacienţii trataţi numai cu angioplastie, comparativ cu 17% trataţi cu angioplastie cu stent.

Complicaţiile intervenţiei percutanate apar în 7% până la 11% din cazuri. Cea mai frecventă complicaţie este hematomul inghinal. Complicaţiile mai severe includ insuficienţa renală, infarctul renal segmentar, ruptura arterei renale, disecţia sau tromboza şi ateroembolizarea. Utilizarea dispozitivelor de protecţie distală pentru a prinde resturile embolice poate reduce complicaţia din urmă, dar acest lucru necesită studii suplimentare.

CHIRURGIE

Revascularizarea chirurgicală este în mare măsură rezervată pacienţilor care au leziuni care nu sunt susceptibile de intervenţie percutanată sau la care terapia percutanată a eşuat. În plus, intervenţia chirurgicală este tratamentul de elecţie atunci când este necesară înlocuirea concomitentă a aortei (anevrism sau boală aorto-iliaca severă). Rezultatele pe termen lung ale intervenţiei chirurgicale asupra tensiunii arteriale şi funcţiei renale au fost favorabile.66 La pacienţii cu boală aortică minimă, bypass-ul aorto-renal folosind un segment autogen al venei safene sau al arterei hipogastrice este frecvent efectuat. O grefă sintetică poate fi plasată dacă nu este disponibilă o grefă autogenă. Endarterectomia arterei renale este, de asemenea, efectuată în mod obişnuit. La pacienţii vârstnici cu ateroscleroză

severă a aortei abdominale se poate efectua bypass hepato-renal pe dreapta şi bypass spleno-renal pe stânga. Astfel de intervenţii necesită o arteră celiacă patentată. În plus, la aceşti pacienţi, poate fi luat în considerare bypassul arterei renale către aorta supraceliacă sau toracică inferioară. Mortalitatea operatorie variază de la 2% la 8% şi este mai mare la pacienţii care necesită înlocuire aortică. Cele mai frecvente cauze de deces sunt infarctul miocardic şi accidentul vascular cerebral. Evaluarea şi corectarea bolii coronariene sau carotidiene semnificative înainte de revascularizarea renală sunt susţinute de unii experţi, dar impactul asupra mortalităţii operatorie nu a fost evaluat oficial. În cele din urmă, nefrectomia poate fi luată în considerare pentru rinichii atrofici din cauza ocluziei arterei renale. Lateralizarea nivelurilor de renina din vena renală la rinichiul afectat prezice o probabilitate crescută de scădere a tensiunii arteriale prin intervenţie chirurgicală.32 Tehnicile laparoscopice au redus morbiditatea asociată cu această procedură.

Referinţe

Neymark E, LaBerge JM, Hirose R şi colab.: Detectarea arteriografică a bolii renovasculare la potenţialii donatori renali: Incidenţa şi efectul asupra chirurgiei donatorului. Radiologie 2000;214:755.

Hipertensiune arterială în populaţie în general. În Kaplan NM (ed.): Kaplan's Clinical Hypertension, ed. a 8-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 16-18.

Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE şi colab: Prevalenţa bolii renovasculare la vârstnici: un studiu bazat pe populaţie. J Vasc Surg 2002;36:443.

Fergany AF: Nefropatie ischemică, epidemiologie şi implicaţii clinice. Urol Clin N Am 2001;28:805.

Beierwaltes WH: Sinteza şi secreţia de renină. În Izzo JL Jr, Black HR (eds.): Hypertension Primer, ed. a 3-a. Dallas, Asociaţia Americană a Inimii, 2003, pp. 14-17.

Goodfriend TL: Angiotensine: Acţiuni şi receptori. În Izzo JL Jr, Black HR (eds.): Hypertension Primer, ed. a 3-a. Dallas, Asociaţia Americană a Inimii, 2003, pp. 8-11.

Slovut DP, Olin JW: Displazie fibromusculară. N Engl J Med 2004;350:1862.

Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:431.

Fatica RA, Port FK, Young EW: Tendinţe de incidenţă şi mortalitate în boala renală în stadiu terminal atribuită bolii renovasculare în Statele Unite. Am J Kidney Dis 2001;37:1191.

van Ampting JMA, Penne EL, Beek FJA şi colab.: Prevalenţa stenozei arterei renale aterosclerotice la pacienţii care încep dializă. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1147.

Simon G: Ce este stenoza critică a arterei renale? AJH 2000; 13:1189.

Weber-Mzell D, Kotanko P, Schumacher M şi colab.: Anatomia coronariană prezice prezenţa sau absenţa stenozei arterei renale. Eur Heart J 2002;23:1684.

Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA şi colab: Prevalenţa stenozei arterei renale la veteranii cu risc înalt s-au referit la cateterismul cardiac. J Hypertens 2003;21:1157.

Yamashita T, Ito F, Iwakiri N şi colab: Prevalenţa şi predictorii stenozei arterei renale la pacienţii supuşi cateterismului cardiac. Hypertens Res 2002;25:553.

Alhaddad IA, Blum S, Heller EN, et al: Stenoza arterei renale la pacienţii minoritari supuşi cateterismului cardiac de diagnostic: Prevalenţă şi factori de risc. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6:147.

Buller CE, Norgareda JG, Ramanathan K şi colab.: Profilul pacienţilor cardiaci cu stenoză a arterei renale. J Am Coll Cardiol 2004;43:1606.

Riahal CS, Textor SC, Breen JF şi colab.: Stenoza accidentală a arterei renale într-o cohortă prospectivă de pacienţi hipertensivi supuşi arteriografiei coronariene. Mayo Clin Proc 2002; 77:309.

Metcalfe W, Reid AW, Geddes CC: Prevalenţa bolii arterei renale aterosclerotice angiografice şi relaţia sa cu amploarea anatomică a aterosclerozei vasculare periferice. Nephrol Dial Transplant 1999;14:105.

Kuroda S, Nishida N, Takashi U şi colab: Prevalenţa stenozei arterei renale la pacienţii cu autopsie cu accident vascular cerebral. AVC 2000;31:61.

Valabhji J, Robinson S, Poulter C şi colab: Prevalenţa stenozei arterei renale la subiecţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială coexistentă. Diabetes Care 2000;23:539.

van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derkx FHM şi colab.: Rezistenţa la medicamente antihipertensive ca predictor al stenozei arterei renale: comparaţie a două regimuri medicamentoase. J Human Hypertens 2001;15:669.

Turnbull JM: Este utilă ascultarea bătăilor abdominale în evaluarea hipertensiunii? JAMA 1995;274:1299.

Alcazar JM, Rodicio JL: Nefropatie ishemică: caracteristici clinice şi tratament. Am J Kidney Dis 2000;36:883.

Palmer BF: Disfuncţia renală care complică tratamentul hipertensiunii arteriale. N Engl J Med 2002;347:1256.

van de Ven PJG, Beutler JJ, Kaatee R şi colab.: Disfuncţia renală indusă de inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei în boala renovasculară aterosclerotică. Kidney Int 1998;53:986.

Textor SC: Epidemiologie şi prezentare clinică. Semin Nephrol 2000;20:426.

Sanjay K, Gandhi MD, Powers JC şi colab.: Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiune arterială. N Engl J Med 2001;344:17.

Missouris CG, Belli AM, MacGregor GA: Insuficienţă cardiacă „aparentă”: un sindrom cauzat de stenoze ale arterei renale. Heart 2000;83:152.

Woolfson RG: Insuficienţa renală în boala renovasculară aterosclerotică: patogenie, diagnostic şi intervenţie. Postgrad Med J 2001;77:68.

Scolari F, Tardanico R, Zani R şi colab.: Embolia cu cristale de colesterol: o cauză recunoscută a bolii renale. Am J Kidney Dis 2000;36:1089.

Carman TL, Olin JW: Diagnosticul stenozei arterei renale: Care este testul de diagnostic optim? Curr Inter Card Rapoarte 2000;2:111.

Rossi GP, Cesari M, Chiesura-Corona M, et al: Măsurările reninei din vena renală identifică cu precizie hipertensiunea renovasculară cauzată de ocluzia totală a arterei renale. J Hypertens 2002; 20:975.

Huot SJ, Hansson JH, Dey H şi colab.: Utilitatea scanărilor renale cu captopril pentru detectarea stenozei arterei renale. Arch Intern Med 2002; 162:1981.

Lee HY, Grant EG: Sonografia în hipertensiunea renovasculară. J Ultrasound Med 2002;21:431.

Behar JV, Nelson RC, Zidar JM şi colab.: Angiografia CT cu multidetector cu secţiune subţire a stenturilor arterei renale. AJR 2002;78:1155.

Radermacher J, Ellis S, Haller H: Indicele de rezistenţă renală şi progresia bolii renale. Hypertension 2002;39(part2):699.

Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al: Utilizarea ultrasonografiei Doppler pentru a prezice rezultatul terapiei pentru stenoza arterei renale. N Engl J Med 2001;344:410.

Zeller T, Muller C, Fank U şi colab.: Stent angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis la pacienţii cu diabet zaharat şi nefroscleroză. Catheter Cardiovasc Interv 2003;58:510.

Kawashima A, Sandler CM, Renst RD, et al: evaluarea CT a bolii renovasculare. Radiographics 2000;20:1321.

Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH şi colab.: Teste de diagnostic pentru stenoza arterei renale la pacienţii suspectaţi de hipertensiune renovasculară: o meta-analiză. Ann Intern Med 2001;135:401.

Carman TL, Olin JW, Czum J: Imagistica noninvazivă a arterelor renale. Urol Clin North Am 2001;28:815.

Leung DA, Hoffmann U, Pfammatter T şi colab: Angiografia prin rezonanţă magnetică versus sonografia duplex pentru diagnosticarea bolii renovasculare. Hipertensiune arterială 1999;33:726.

Tan KT, Van Beek EJR, Brown PWG şi colab.: Angiografie prin rezonanţă magnetică pentru diagnosticul stenozei arterei renale: o metaanaliză. Clin Radiol 2002;57:617.

Patel ST, Mills JL, Tynan-Cuisinier G, şi colab.: Limitările angiografiei prin rezonanţă magnetică în diagnosticul stenozei arterei renale: analiză comparativă cu arteriografia convenţională. J Vasc Surg 2005;41:462.

Curhan GC: Prevenirea nefropatiei de contrast. JAMA 2003; 289:606.

Chertow GM: Prevenirea nefropatiei cu radiocontrast. JAMA 2004;291:2376.

Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A şi colab.: N-acetilcisteină pentru prevenirea nefropatiei induse de radiocontrast: o metaanaliză a studiilor prospective controlate. J Am Soc Nephrol 2004;15:761.

Pannu N, Manns B, Lee H şi colab: Revizuirea sistematică a impactului N-acetilcisteinei asupra nefropatiei de contrast. Kidney Int 2004;65:1366.

Merten GJ, Burgess WP, Gray LV şi colab.: Prevenirea nefropatiei induse de contrast cu bicarbonat de sodiu. JAMA 2004; 291:2328.

Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH şi colab.: Precizia angiografiei tomografice computerizate şi angiografiei prin rezonanţă magnetică pentru diagnosticarea stenozei arterei renale. Ann Intern Med 2004;141:674.

Shurrab AE, Mamtora H, O'Donoghue DJ, et al: Creşterea randamentului diagnostic al angiografiei renale pentru diagnosticul bolii renovasculare ateromatoase. Br J Rad 2001;74:213.

Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P: Stenoza arterei renale aterosclerotice: Epidemiologie, rezultate cardiovasculare şi reguli de predicţie clinică. J Am Soc Nephrol 2002;13:S179.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab.: Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA 2003;289:2560.

Textor SC: Nefropatie ischemică: Unde suntem acum? J Am Soc Nephrol 2004;15:1974.

Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, şi colab.: Studiu controlat randomizat al blocării duble a sistemului renină-angiotensină la pacienţii cu hipertensiune arterială, microalbuminurie şi diabet zaharat non-insulino-dependent: Studiul de microalbuminurie cu candesartan şi lisinopril (CALM). BMJ 2000;321:1440.

Struthers AD: Aldosteron: atac cardiovascular. Am Heart J 2002;144:S2.

Khong TK, Missouris CG, Belli AM şi colab.: regresia stenozei arterei renale aterosclerotice cu terapie agresivă de scădere a lipidelor. J Hum Hypertens 2001;15:431.

Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ şi colab.: Consideraţii renale în terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Tiraj 2001;104:1985.

Leertouwer TC, Pattynama PMT, van den Berg-Huysmans A: Stenoza accidentală a arterei renale în boala vasculară periferică: un caz pentru tratament? Kidney Int 2001;59:1480.

Chabova V, Schirger A, Stanson AW şi colab: Rezultatele stenozei arterei renale aterosclerotice gestionate fără revascularizare. Mayo Clin Proc 2000;75:437.

Uzzo RG, Novick AC, Goormastic M şi colab.: Managementul medical versus chirurgical al stenozei arterei renale aterosclerotice. Transplant Proc 2002;34:723.

Nordmann AJ, Woo K, Parkes R şi colab.: Angioplastie cu balon sau terapie medicală pentru pacienţii hipertensivi cu stenoză a arterei renale aterosclerotice? O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Med 2003;114:44.

Textor SC, Wilcox CS: Stenoza arterei renale: O cauză comună tratabilă a insuficienţei renale? Ann Rev Med 2001;52:421.

Gray BH, Olin JW, Childs MB şi colab: Beneficiul clinic al angioplastiei arterei renale cu stenting pentru controlul insuficienţei cardiace congestive recurente şi refractare. Vasc Med 2002;7:275.

Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al: Stent placement for renal arterial stenosis: Where do we stand? O meta-analiză. Radiologie 2000;216:78.

Novick AC: Rezultate pe termen lung ale revascularizării chirurgicale pentru boala arterei renale. Urol Clin N Am 2001;28:827.

Capitolul 34

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacientul cu boli cardiovasculare

George Chrysant şi Suzanne Oparil

CUPRINS CAPITOLUL

Tensiunea arterială sistolică, hipertensiunea sistolică izolată, presiunea pulsului şi riscul de boli cardiovasculare 626

Tensiunea arterială diastolică şi riscul de boli cardiovasculare 630

Cronobiologie şi boală coronariană 633 Boala coronariană: angină cronică stabilă şi ischemie silenţioasă 634

Boala coronariană: infarct miocardic acut 636

Insuficienţă cardiacă 638

Hipertensiune arterială şi boli cerebrale

Hipertensiune arterială şi arterială periferică

Boala 641

Hipertensiune arterială şi fibrilaţie atrială 642

Aproximativ 70 de milioane de americani au BCV, inclusiv 65 milioane cu HTA, 13 milioane cu CHD, 5,5 milioane cu accident vascular cerebral, 1 milion cu boală cardiacă congenitală şi 5 milioane cu IC (Fig. 34-1). CHD. Aproximativ 50% dintre evenimentele CHD şi 65% până la 70% din accidente vasculare cerebrale se datorează controlului suboptim al tensiunii arteriale.3

Riscul de BCV la pacientul cu HTA poate fi redus mult cu o terapie antihipertensivă eficientă, iar reducerile majore ale morbidităţii şi mortalităţii BCV din ultimii 50 de ani au fost atribuite, parţial, disponibilităţii şi utilizării crescute a terapiei antihipertensive.4 Utilizarea medicamentelor antihipertensive a crescut foarte mult în ultimii 50 de ani. De exemplu, în cohorta Framingham Heart Study, consumul de medicamente antihipertensive a crescut de la 2,3% la 24,6% la bărbaţi şi de la 5,7% la 27,7% la femei în această perioadă. Aceasta s-a corelat cu o scădere a prevalenţei TA ridicată, în special a HTA severă (TAS > 160 mm Hg sau TAD > 100 mm Hg) de la 18,5% la 9,2% la bărbaţi şi 28% la 7,7% la femei, precum şi o reducere a prevalenţei HVS în aceeaşi perioadă. Reducerile de 4 până la 8 mm Hg ale TA medie reduc riscul de accident vascular cerebral şi de coronare coronariană cu 28% până la 38% şi, respectiv, 20% până la 22%5.

Abrevieri: IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; SCA, sindroame coronariene acute; FA, fibrilaţie atrială; IM, infarct miocardic; ARB, blocant al receptorilor angiotensinei II tip 1; BB, blocant al receptorilor beta-adrenergici; TA, tensiunea arterială; CCB, blocant al canalelor de calciu; BCV, boli cardiovasculare; CHD, boală coronariană; DZ, diabet zaharat; DBP, tensiune arterială diastolică; BRST,

boală renală în stadiu terminal; IC, insuficienta cardiaca; HTA, hipertensiune arterială; ISH, hipertensiune arterială sistolică izolată; FEVS, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng; LVMI, indicele de masă ventricular stâng; LVH, hipertrofie ventriculară stângă; PP, presiunea pulsului; PAD, boală arterială periferică; PWV, viteza undei de presiune; RAAS, sistem renină-angiotensină-aldosteron; RWT, grosimea relativă a peretelui; SBP, tensiunea arterială sistolica; SUA, Statele Unite.

Într-o meta-analiză a 61 de studii pe 1 milion de adulţi fără boală vasculară anterioară înregistrată la momentul iniţial, TA a fost direct legată de CHD fatale, accident vascular cerebral letal şi mortalitate generală pe întreg intervalul până la o TA de 115/75 mm Hg. accident vascular cerebral (raport de risc 0,36 la 0,43), CHD fatale (0,49 la 0,54) şi deces cu mai mult de jumătate (Fig. 34-2A şi B). Riscul absolut al acestor rezultate creşte foarte mult odată cu vârsta, astfel încât, pentru orice TAS, riscul absolut de accident vascular cerebral letal sau CHD este crescut de peste 15 ori pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 80 şi 89 de ani, comparativ cu cei cu vârsta cuprinsă între 50 şi 59 de ani. În consecinţă, pentru orice reducere dată a TAS, reducerea riscului absolut de accident vascular cerebral fatal sau CHD este de peste 15 ori mai mare la grupele de vârstă mai în vârstă decât la grupele de vârstă mai mici, susţinând conceptul că tratarea hipertensiunii arteriale la vârstnici este extrem de benefică.

Riscul de morbiditate şi mortalitate prin BCV la persoanele cu HTA este, de asemenea, influenţat de factorii de risc BCV concomitenţi, afectarea organelor ţintă sau BCV stabilite. Un studiu observaţional de 25 de ani asupra bărbaţilor din diferite părţi ale lumii (SUA, Japonia, Serbia, Europa de Nord, sudul Europei mediteraneene, sudul Europei interioare) a arătat că, deşi creşterea relativă a mortalităţii cauzate de CHD pentru o anumită creştere a TA nu a diferit semnificativ între cele şase grupuri, riscul absolut de mortalitate ajustat în funcţie de vârstă în rândul populaţiei a variat în rândul populaţiei. evidenţiază importanţa evaluării riscului total de BCV atunci când se iau în considerare opţiunile de tratament pentru persoanele cu HTA (Tabelul 34-1).8 Persoanele hipertensive cu BCV, diabet sau insuficienţă renală stabilită prezintă cel mai mare risc de morbiditate şi mortalitate prin BCV şi merită cel mai agresiv tratament. Acest capitol discută evaluarea şi terapia persoanelor hipertensive cu BCV concomitent. Considerentele de tratament pentru diabetici şi persoanele cu insuficienţă renală sunt discutate în capitolul 35.

Prevalenţa BCV

70 de milioane

65 milioane 13 milioane 5,5 milioane 5 milioane 1 milion Figura 34-1 Prevalenţa hipertensiunii arteriale, a bolilor coronariene, a accidentului vascular cerebral, a bolilor

cardiace congenitale și a insuficienței cardiace în Statele Unite. Din NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book, 2005. (Reprodus cu modificări din Morbidity and Mortality: 2005 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute).

TENSIUNEA SISTOLICA, HIPERTENSIUNEA SISTOLICA IZOLATA, PRESIUNEA PULSULUI SI RISCUL DE BOALA CARDIOVASCULARA

TAS este un predictor mai robust al morbidității și mortalității legate de HTN decât este DBP la persoanele cu vârsta de 50 de ani sau peste, la care reprezintă o formă de afectare a organului țintă rezultată din creșterea prelungită a TA. În plus, studiile randomizate cu rezultate controlate ale tratamentului antihipertensiv au demonstrat o relație liniară robustă între reducerea TAS asociată tratamentului și riscul pentru o varietate de rezultate, inclusiv accident vascular cerebral, CHD, deces prin BCV, mortalitate totală și evenimente majore de BCV, independent de clasa de medicamente administrată. care au TA normală crescută sau ridicată la o vârstă fragedă, tensiunea crescută a peretelui duce la subțierea, fragmentarea și fractura fibrelor de elastină, precum și depunerea crescută de colagen în arterele centrale, ducând la rigidizarea progresivă și scăderea complianței acestor vase. În plus față de aceste anomalii structurale, disfuncția endotelială, care se dezvoltă în timp, atât ca urmare a îmbătrânirii, cât și a HTN, contribuie funcțional la creșterea rigidității arteriale la persoanele în vârstă cu PP lărgit și ISH ulterioară. vasele și contribuie la creșterea grosimii peretelui vaselor de conductanță, cum ar fi artera carotidă comună.13

Creșterea izolată a TAS este frecventă odată cu creșterea în vârstă, deoarece TAS crește continuu până în decada a opta sau a noua de viață, în timp ce TAD se nivelează sau scade după decada a șasea.12,14 La persoanele mai în vârstă, diagnosticul de HTA se face mai des pe baza TAS decât TAD. Combinația dintre creșterea TAS și scăderea DBP creează un PP lărgit și contribuie la creșterea prevalenței ISH odată cu înaintarea în vârstă. ISH (TA > 160/ < 90 mm Hg) apare la 15% dintre bărbații și femeile cu vârsta de 60 de ani sau mai mult și la mai mult de 20% dintre cei cu vârsta de 80 de ani și peste.14 Pe măsură ce PP se extinde, începe să se coreleze strâns cu TAS din cauza rigidității arteriale crescute și complianței scăzute.12 IM nefatal și accident vascular cerebral și este un predictor mai bun al riscului de BCV decât TAS sau DBP în monoterapie.

Conformitatea este definită ca „relația dintre modificările presiunii de distensie (AP) în interiorul arterei și modificările concomitente ale razei [sau ale volumului (AV)]” și este reprezentată de panta AV/AP. Pe măsură ce rigiditatea arterială crește, este necesară o presiune de distensie mai mare pentru o anumită modificare a razei arterei.15 Creșterea rigidității arteriale, așa cum este indexată de PWV, contribuie la un PP mai mare. O undă de presiune este generată cu fiecare ejecție de sânge din VS. Unda de presiune se îndepărtează de inimă cu o viteză finită, care depinde de conformitate. Unda este reflectată în orice punct de discontinuitate în arborele arterial, iar unda reflectată revine în aortă și VS. La persoanele mai tinere, PWV este în medie de 5 m/s. La această viteză, unda reflectată ajunge

de obicei la valva aortică după închidere, ducând la o DBP mai mare şi sporind perfuzia coronariană prin furnizarea unui efect de „amplificare”. Pe măsură ce persoanele îmbătrânesc şi complianţa arterială centrală scade, PWV poate ajunge la 20 m/sec. La această viteză, unda reflectorizantă ajunge la valva aortică înainte de închidere, ducând atât la o TAS mai mare şi postsarcină, cât şi o scădere a DBP, în unele cazuri compromiţând presiunea de perfuzie coronariană.16 Alţi factori, cum ar fi o frecvenţă cardiacă lentă, pot afecta, de asemenea, PWV şi creşterea presiunii sistolice aortice centrale. Creşterea presiunii sistolice aortice centrale, aşa cum se observă la îmbătrânire şi în prezenţa hipertensiunii sau a bolii arteriale, sau ambele, creşte foarte mult activitatea cardiacă şi patologia cardiacă legată de presiune, deoarece este presiunea împotriva căreia VS trebuie să ejecteze sânge în circulaţia sistemică.17

Măsurarea directă a presiunii aortice centrale nu este practică într-un cadru clinic deoarece necesită cateterizare arterială invazivă. În schimb, formele de undă de presiune aortică centrală sunt derivate din formele de undă de presiune a arterei periferice (radiale) înregistrate direct prin tonometrie de aplanare folosind o funcţie de transfer generalizată validată.18-21 Analiza computerizată este utilizată pentru a delimita prima (ieşire) şi a doua (reflectată) componente a undei de presiune (T1, T2) în timpul sistolei (Fig. 34-3). Presiunea la vârful undei de presiune de ieşire este identificată ca P1, iar diferenţa de presiune dintre acest punct şi presiunea maximă în timpul sistolei (AP sau augmentare) este identificată ca unda de presiune reflectată care apare în timpul sistolei. Indicele de creştere este definit ca raportul dintre creşterea şi presiunea pulsului central şi este exprimat ca procent (A|x = (AP/PP) x 100). Amplificarea presiunii pulsului este exprimată ca raportul dintre presiunea pulsului central (CPP) şi presiunea pulsului periferic (brahial) (PPP) (amplificarea PP = PPP/CPP). Această metodologie, deşi provocatoare din punct de vedere tehnic, este aplicată în cadrul cercetării pentru studiile mecaniciste şi de rezultat ale terapiilor antihipertensive.

Măsurarea PWV presupune înregistrarea intervalului de timp al pulsului dintre două puncte, care sunt de obicei artera carotidă şi artera femurală, folosind doi traductoare de presiune şi distanţa parcursă (PWV [m/sec] = distanţa [m]/timpul de tranzit [sec]). Acest lucru poate fi realizat folosind două metode. Prima este înregistrarea manuală a intervalului de timp dintre arterele carotide şi femurale pe parcursul a 10 bătăi ale inimii, urmată de corectarea vitezei hârtiei (timp).

interval = interval/viteza hârtiei). Media celor 10 bătăi ale inimii este apoi utilizată ca PWV. Cealaltă metodă este de a utiliza unul dintre mai multe dispozitive automate pentru măsurarea PWV [Complior (Artech-Medical, Pantin, Franţa), sistemul SphygmoCor (AtCor Medical, Lisle, Ill, SUA), dispozitivul CV Profilor (Hypertension Diagnostics, Inc., Minneapolis) şi Wall Track System (Pie Medical, Maastricht).,22

S-a demonstrat că medicamentele antihipertensive din diferite clase au efecte diferenţiate asupra PWV, presiunii aortice centrale şi PP şi unii au ajuns la concluzia că aceste efecte pot fi determinanţi mai importanţi ai rezultatului decât presiunea arterială brahială per se. comparate între ele şi cu placebo într-un studiu dublu-orb încrucişat care a implicat 32 de

pacienţi vârstnici netrataţi anterior cu hipertensiune arterială sistolică.17 Tonometria de aplanare a fost efectuată în artera radială folosind aparatul SphygmoCor. Pacienţii au primit, în ordine randomizată, o doză mică şi apoi o doză mare placebo, 1 şi 2 comprimate; BB atenolol, 25 şi 50 mg; IECA perindopril, 4 şi 8 mg sau enalapril, 20 mg şi 40 mg; felodipină CCB, 5 şi 10 mg sau amlodipină, 5 şi 10 mg; şi diureticul tiazidic hidroclorotiazidă 25 şi 50 mg.

*Indicaţiile convingătoare pentru medicamentele antihipertensive se bazează pe beneficiile rezultate din studiile de rezultat sau ghidurile clinice existente; indicaţia convingătoare este gestionată în paralel cu tensiunea arterială.

^ Condiţii pentru care studiile clinice demonstrează beneficiul unor clase specifice de medicamente antihipertensive.

AASK, Studiul afro-american al bolilor de rinichi şi hipertensiunii arteriale; ACC/AHA, Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association; ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; AIRE, Infarct Acut Ramipril Eficacitate; ALLHAT, Tratament antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord; ANBP2, Al doilea studiu naţional australian al tensiunii arteriale; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; BHAT, Ş-Blocker Heart Attack Trial; CCB, blocant al canalelor de calciu; CIBIS, Studiul asupra insuficienţei cardiace cu bisoprolol; CONVINCE, Verapamil cu debut controlat Investigarea punctelor finale cardiovasculare; COPERNICUS, Carvedilol studiu prospectiv randomizat cumulativ de supravieţuire; EPHESUS, Studiu de eficacitate şi supravieţuire a insuficienţei cardiace post-infarct miocardic acut cu eplerenonă; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; IDNT, Inbesartan Diabetic Nefropathy Trial; LIFE, Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Studiu de intervenţie randomizat în insuficienţa cardiacă congestivă; NKF-ADA, National Kidney Foundation-American Diabetes Association; PROGRESS, Studiu privind protecţia cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent; RALES, Studiu randomizat de evaluare a Aldactonei; REIN, Studiul privind eficacitatea Ramiprilului în Nefropatie; RENAAL, Reducerea obiectivelor în diabetul zaharat non-insulino-dependent cu studiul Losartanul antagonist al angiotensinei ll; SAVE, Studiu de supravieţuire şi mărire ventriculară; SOLVD, Studii ale disfuncţiei ventriculare stângi; TRACE, Trandolapril Cardiac Evaluation Study; UKPDS, Marea Britanie Studiu prospectiv asupra diabetului; ValHEFT, Valsartan Heart Failure Trial.

Reproduct din cel de-al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2003;42:1206-52. (A se vedea Raportul JNC 7 pentru referiri la procesele citate).

Interesant este că numai CCB-urile au avut efecte dependente de doză asupra SBP centrală şi periferică; celelalte clase de medicamente au avut răspunsuri la doze plate. Doze mari de CCB şi diuretice au cauzat reduceri mai mari ale TAS a arterei brahiale decât IECA sau BB; reducerile TAS au fost mai mari decât cele ale DBP, determinând scăderea PP (Fig. 34-4). În comparaţie cu presiunile aortice centrale, măsurătorile presiunii în artera brahială au subestimat modificarea TAS la pacienţii cu IECA şi CCB. Modificările în PP au fost subestimate la pacienţii trataţi cu IECA şi supraestimate la pacienţii cu BB. Reducerea PP a fost semnificativă statistic doar pentru CCB şi diuretice. Frecvenţa cardiacă a fost redusă cu aproximativ 8 bătăi/min cu BB şi nu a fost afectată de alte medicamente.

Primul vârf (undă de presiune de ieşire) în forma de undă sistolice a fost redus de toate medicamentele, dar scăderea cu CCB a fost mai mare decât cu IECA sau diuretice. Al doilea vârf (undă de presiune reflectată) în forma de undă sistolica nu a fost redus semnificativ de BB, ci a fost cu celelalte trei medicamente. TAS aortică de vârf şi TAS aortică la sfârşitul ejecţiei au fost mai mici cu CCB decât cu celelalte medicamente. Presiunile de augmentare calculate din aceste date au fost reduse în comparaţie cu placebo de către IECA, CCB şi diuretice, în timp ce presiunea de creştere pe BB a fost numeric, dar nu semnificativ statistic, mai mare decât la placebo (Tabelul 34-2). Indicii de creştere au avut tendinţa să urmeze acelaşi model (a se vedea Tabelul 34-2), dar modificările indicilor de creştere nu au fost la fel de pronunţate ca şi modificările presiunii de creştere din cauza diferenţelor din PP central. La placebo, presiunea şi indicele de creştere a aortei centrale au fost de 23 mm Hg şi 33,3%; la IECA valorile au fost de 18 mm Hg şi 30%; pe BB, 26 mm Hg şi 38,5%; pe CCB, 16 mm Hg şi 28%; iar pe diuretice 17 mm Hg si 28,8%. Astfel, presiunea de creştere asupra BB a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic decât în cazul celorlalte trei clase de medicamente ($P < 0,05$) şi mai mare numeric, dar nu statistic, decât la placebo. Cele mai scăzute presiuni aortice centrale au fost obţinute cu CCB şi diuretice.

Constatarea majoră a acestui studiu este că modificarea TA din artera brahială cu diferite terapii medicamentoase poate să nu prezică cu exactitate modificările presiunii aortice centrale. Mai exact, BB-urile au redus TAS brahială, dar nu aortică centrală, în timp ce CCB-urile au efectuat cele mai mari reduceri ale presiunii atât centrale, cât şi periferice, iar IECA au provocat reduceri mai mari ale presiunilor centrale decât periferice. Aceste constatări hemodinamice sunt în concordanţă cu efectele nocive ale BB

< ED >

EE

a>

a>

20-

10

CD

BA

ACE I

BA ft Blockers

BA

Taxi

BA

Diur

Timp (ms)

Figura 34-3 Parametri hemodinamici derivaţi prin analiza undei de puls a undei de presiune aortică centrală. T0; timpul la începutul formei de undă, T1; durata de la începutul formei de undă până la primul vârf/umăr (undă de presiune de ieşire), T2; durata de la începutul formei de undă până la al doilea vârf/umăr (undă de presiune reflectată), ED; durata ejecţiei-durata de la începutul formei de undă până la închiderea valvei aortice (incisura), SP; presiunea sistolica aortica centrala, DP; presiunea diastolică aortică centrală, P1; P1 Înălţime — diferenţa dintre presiunea minimă şi presiunea la primul vârf/umăr (T1), creştere (AP); diferenţa dintre presiunea maximă (presiunea sistolică aortică centrală) şi presiunea la primul vârf/umăr (P1 Înălţime). (Reprodus din The CAFE Investigators for the ASCOT Investigators: Differential impact of blood pressure downing drugs on central aortic pressure and clinical outcomes-principal results of the Conduit Artery Function Evaluation Study: The CAFE study. Circulation 2006;113:1213-25).

şi beneficiile aparente „dincolo de scăderea TA" ale CCB şi IECA observate în studiile de rezultat.21

PREterax în regresia rigidităţii arteriale într-un studiu controlat dublu-orb (REASON) a comparat efectele unei combinaţii cu doze mici de indapamidă (0,625 mg) şi perindopril (2 mg) (Per/Ind) cu atenolol BB (50 mg) asupra SBP, PP, măsurători aortice (PWV) şi analize automate de undă (planificarea pulsului) tonometrie) la 471 de pacienţi cu hipertensiune arterială esenţială care au fost urmăriţi timp de 12 luni.23 Pentru aceeaşi reducere a DBP, Per/Ind a scăzut TAS brahială şi PP semnificativ mai mult decât atenololul. Ambii agenţi antihipertensivi au scăzut PWV într-un grad similar, dar numai Per/Ind a atenuat semnificativ reflexiile undei carotide, rezultând scăderi selective ale SBP şi PP.

Un raport ulterior a delimitat mecanismele hemodinamice care stau la baza reducerii selective a PAS central observată cu Per/Ind în REASON (adică, reflexia undei şi rigiditatea arterială) şi a determinat dacă acestea diferă în compartimentele central şi periferic ale arborelui arterial.

Figura 34-4 Scăderea tensiunii arteriale sistolice în artera brahială (B) şi rădăcina aortică (A) (al doilea vârf) şi scăderea presiunii pulsului la cele două locuri cu diferite clase de medicamente. ACE I, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; CaB, blocante de calciu; Diur, diuretice. *P < 0,05 comparativ cu valorile arterei brahiale. (Reprodus din Morgan T, Lauri J, Bertram D, et al: Effect of different antihipertensive drug classs on central aortic pressure. Am J Hypertens 2004;17:118-23.)

Tabelul 34-2 Diferenţele de presiune de creştere şi indice între diferitele grupuri de medicamente. Diferenţa de presiune de creştere este valori orizontale-verticale; Diferenţa indicelui de creştere este valorile vertical-orizontale

*P<0,05 (corecţia lui Bonferroni).

De la Morgan T, Lauri J, Bertram D şi colab.: Efectul diferitelor clase de medicamente antihipertensive asupra presiunii aortice centrale. Am J Hypertens 2004;17:118-23.

capacitatea cunoscută a IECA de a efectua remodelarea structurală (raport redus perete/lumen) a arterelor musculare distale şi

arteriolelor şi pentru a îmbunătăţi funcţia endotelială şi tonusul muşchilor netezi vasculari. Aceste modificări structurale ar tinde să modifice (prelungească) timpul de tranzit de la reflexia periferică

locațiile către arterele centrale şi modifică momentul undelor incidente şi reflectate, ducând la reduceri ale coeficienţilor de reflexie ai arterelor şi arteriolelor musculare distale şi scăderea amplitudinii undei de presiune înapoi. Toate aceste efecte ar contribui la reducerea SBP centrală cu tratamentul Per/Ind în comparaţie cu BB fără a fi nevoie să invoce modificări ale timpului de ejecţie PWV sau LV, care nu au fost observate în MOTIUNE.

Un substudiu de 146 de subiecţi selectaţi din populaţia studiului REASON a comparat efectele regimurilor Per/Ind şi atenolol asupra LVM determinată ecocardiografic şi a corelat modificările LVM cu modificări ale TAS centrală şi brahială şi PP25. întârziere în întoarcerea centrală a reflexiilor undei. Această observaţie interesantă oferă o explicaţie mecanică pentru descoperirile anterioare conform cărora inhibitorii RAAS reduc LVM mai mult decât BB-urile, în ciuda efectelor similare asupra presiunii arterei brahiale şi susţine conceptul general că afectarea organelor ţintă indusă de hipertensiune şi morbiditatea/mortalitatea CVD sunt mai strâns legate de BP centrale decât periferice.

Efectele diferenţiate ale tratamentului cu IECA asupra presiunii arteriale centrale şi periferice au fost invocate pentru a explica beneficiile impresionante ale tratamentului cu IECA (ramipril) în prevenirea BCV raportate în studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), care nu a putut fi explicat prin reducerile convenţionale ale TAS a arterei brahiale (manşetă) şi PAD (presiunea arterială brahială centrală, presiunea hemodinamică, presiunea arterială brahială centrală. evaluate prin tonometrie a arterei radiale şi PWV în arterele aortei, ale membrelor superioare şi ale membrelor inferioare) răspunsurile la administrarea acută (5 ore) de ramipril, atenolol şi placebo au fost evaluate la 30 de pacienţi într-un studiu dublu-orb randomizat. la o reducere mai mare de 5 mm Hg a PAS aortică. Reducerea PAS aortică cu ramipril a fost însoţită de o reducere mare a indicelui de augmentare, indicând o reducere a reflexiei undei periferice. A existat, de asemenea, un efect diferenţial al tratamentului asupra PWV periferică (redusă cu ramipril, nemodificat cu atenolol), dar nu şi asupra PWV aortică, care a fost paralel cu scăderea DBP. Astfel, tratamentul cu ramipril a fost asociat cu scăderea rigidităţii arterelor periferice, dar nu centrale. Autorii au concluzionat că reducerea mai mare a TAS a arterei centrale faţă de cea a arterei brahiale ar putea explica beneficiul clinic al ramiprilului în studiul HOPE, deşi se aplică şi alte mecanisme, inclusiv o reducere mai mare a TAS la 24 de ore28. Acest studiu acut ridică posibilitatea ca medicamentele antihipertensive să provoace răspunsuri diferenţiale ale TA centrală, care pot afecta rezultatul dacă sunt susţinute pe termen lung.

Studiul Conduit Artery Function Evaluation (CAFE), un substudiu al TA arterială centrală în studiul Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), este primul studiu care testează ipoteza că diferite medicamente antihipertensive/combinaţii de medicamente afectează în mod diferit presiunile aortice centrale, în ciuda efectelor similare asupra tensiunii arteriale brahiale într-un studiu trial major, cu măsurători repetate mari într-un

studiu trial major. de pacienţi.21 Analizele formelor de undă mediate reprezentative ale arterei radiale şi ale formelor de undă aortice centrale derivate rezultate de la pacienţi individuali cu TA brahială similară, trataţi fie cu atenolol, fie cu amlodipină în monoterapie în studiul CAFE, arată diferenţe clare în morfologia formelor de undă a arterei aortice radiale şi centrale (Fig. 34-5). Monoterapia cu atenolol a fost asociată cu o formă de undă periferică mai largă şi un vârf sistolic târziu mai proeminent în forma de undă aortică centrală. Rezultatele finale ale studiului CAFE au evidenţiat reduceri semnificativ mai mari ale TAS aortice centrale şi ale PP cu CCB ± IECA în comparaţie cu BB ± tratamentul diuretic, în ciuda măsurătorilor similare ale TA brahială. Împreună cu beneficiile clinice impresionante ale regimului de tratament CCB ± IECA din studiul ASCOT de scădere a TA,29 aceste constatări oferă un sprijin puternic conceptului că presiunea arterială centrală este importantă clinic în evaluarea prognosticului şi a răspunsurilor la tratament la pacienţii hipertensivi.

O meta-analiză a studiilor cu rezultate controlate cu placebo care au implicat mai mult de 15.000 de persoane în vârstă cu ISH a arătat reduceri generale de 13% a mortalităţii de toate cauzele şi 18% a mortalităţii CV din tratamentul activ, comparativ cu placebo. pentru IM, inclusiv moarte subită cardiacă. Numărul de pacienţi care trebuiau tratat (NNT) timp de 5 ani pentru a preveni un eveniment cardiovascular major a fost mai mic la bărbaţi (18 vs. 38), la cei mai în vârstă de 70 de ani (19 vs. 39) şi la cei cu BCV preexistente (16 vs. 37). Aceste rezultate arată că tratamentul antihipertensiv este foarte eficient în prevenirea morbidităţii şi mortalităţii BCV la persoanele în vârstă cu ISH.

TENSIUNEA DIASTOLĂ ŞI RISC DE BOLI CARDIOVASCULARE

S-au observat scăderi ale DBP în studii mari pentru a se corela cu riscul redus de accident vascular cerebral şi CHD. mai puţin CHD, respectiv.31 Studiile timpurii privind rezultatele tratamentului antihipertensiv care au implicat un număr mare de pacienţi au folosit scăderi ale DBP pentru a stabili reduceri ale riscului atât de accident vascular cerebral, cât şi de evenimente coronariene. În 14 studii randomizate neconfundate pe 37.000 de indivizi trataţi în medie de 5 ani, o scădere a DBP de 5 până la 6 mm Hg a fost asociată cu 35% până la 40% mai puţine accident vascular cerebral şi, respectiv, cu 20% până la 25% mai puţine CHD.32

Deşi creşterea rezistenţei vasculare periferice duce la creşterea atât a TAS cât şi a TAD, rigiditatea arterială crescută duce la o creştere a TAS şi o scădere a TAD.12,14 DBP este influenţată de rezistenţa şi rigiditatea arterială, ambele fiind factori de risc independenţi pentru BCV. Modificările TA odată cu îmbătrânirea reflectă evoluţia modificărilor atât ale structurii, cât şi ale funcţiei sistemului arterial.

Orientările actuale recomandă obiectivele TA considerate anterior sub normal, ceea ce duce la o preocupare tot mai mare că unele persoane sunt supratratate şi se confruntă cu mai multe evenimente cardiovasculare din cauza unei DBP mai scăzute, „fenomenul curbei J”.33

În ultimii 10 până la 20 de ani, a existat o dezbatere considerabilă asupra existenţei unei curbe J. Explicaţiile care au fost oferite pentru a explica o curbă J a DBP includ următoarele:

Tratamentul agresiv al HTA la pacienţii cu CHD subiacentă compromite perfuzia coronariană, care apare aproape exclusiv în timpul diastolei, ducând la ischemie tisulară şi evenimente coronariene ulterioare.

DBP excesiv de scăzut rezultă din creşterea PP din cauza rigidizării progresive a arterelor centrale şi a progresului bolii aterosclerotice. În special, creşterea PWV observată la persoanele în vârstă poate duce la sosirea undei de presiune înainte de închiderea valvei aortice şi la o DBP aortică mai scăzută, ducând la pierderea oricărui efect de „amplificare" a circulaţiei coronariene.15,16.

Rezerva slabă de autoreglare a circulaţiei coronariene, în special în prezenţa arterelor aterosclerotice rigide, şi necesarul crescut de oxigen al VS hipertrofic la pacienţii hipertensivi cresc probabilitatea de a dezvolta ischemie şi evenimente BCV atunci când DBP scade.

Efectele metabolice adverse ale terapiei antihipertensive (de exemplu, hipokaliemie, hiperglicemie şi hiperlipidemie) ar putea deveni mai importante la niveluri scăzute de perfuzie coronariană, favorizând astfel o relaţie în formă de J pentru evenimentele cardiace.

Studiile care au căutat o relaţie în formă de J între DBP şi evenimentele BCV au dat rezultate mixte, parţial dependente de populaţia de pacienţi studiată.33-42. Un studiu al lui Cruickshank care susţine existenţa unei curbe J a implicat 902 pacienţi cu HTN moderată până la severă care au primit un BB (atenolol) singur sau cu alţi agenţi antihipertenoizi, vasodiuretici, vasodiuretici, atiazici. (hidralazină sau prazosin şi nifedipină), sau metildopa sau betanidină după cum este necesar pentru a obţine o TA de 140/90 mm Hg.33 TA medie iniţială a fost de 183/109 mm Hg, iar TA medie la tratament a fost de 145/87 mm Hg. Rezultatele au fost analizate pe grupul DBP (> 90 mm Hg, 85 până la 90 mm Hg şi < 85 mm Hg) şi dacă CHD a fost prezentă sau absentă. O creştere a mortalităţii prin IM a fost observată la pacienţii cu CHD la niveluri DBP sub 85 până la 90 mm Hg, în timp ce nu s-a observat o creştere a mortalităţii la aceşti pacienţi la DBP > 85 mm Hg sau la cei fără CHD.

O meta-analiză ulterioară a datelor din 13 studii de rezultat ale tratamentului antihipertensiv, care au inclus mai mult de 48.000 de participanţi, a abordat întrebarea dacă există un punct dincolo de care reducerea TA (în principal DBP) nu mai este benefică şi poate chiar dăunătoare. relaţia dintre DBP tratată şi incidenţa şi mortalitatea evenimentelor cardiace. Relaţiile SBP adesea nu au fost abordate sau au dat rezultate contradictorii. Autorii au observat că DBP tratate sub pragul terapeutic benefic de 85 mm Hg au fost asociate cu risc crescut de evenimente cardiace. Ei au remarcat în continuare că, ca şi în studiul Cruickshank, relaţia în formă de J părea a fi cea mai marcată la subiecţii cu boală cardiacă preexistentă şi a fost observată în mod constant la subiecţii de control netrataţi sau trataţi cu placebo, precum şi la indivizii trataţi. Concluzia lor principală a fost că curba J este probabil independentă de tratament şi că reflectă o relaţie între evenimentele cardiace şi

DBP absolută, tratamentul pur şi simplu schimbând pacienţii cu hipertensiune ischemică dintr-o parte destul de sigură într-o parte mai puţin sigură a curbei, unde mortalitatea cardiacă este crescută. Deşi recunoscând limitările datelor lor (adică, lipsa unui studiu randomizat care evaluează diferite praguri şi ţinte de tratament), autorii au sugerat că prudenţa impune prudenţă în scăderea nivelurilor DBP sub 85 mm Hg la pacienţii cu boală cardiacă ischemică cunoscută.

Studiul Hypertension Optimal Treatment (HOT) este singurul studiu randomizat cu rezultat prospectiv care a testat ipoteza curbei J într-un mod riguros. Un obiectiv al HOT a fost de a determina DBP ţintă optimă în tratamentul HTN.35 Un total de 18.790 de pacienţi între 50 şi 80 de ani cu DBP între 110 şi 115 mm Hg au fost repartizaţi aleatoriu în trei grupuri ţintă DBP (DBP < 90, < 85 sau respectiv < 80 mm Hg). Terapia iniţială a fost o dihidropiridină CCB (felodipină) cu o schemă de titrare în cinci etape, inclusiv adăugarea unui IECA sau BB şi, dacă este necesar, un diuretic. La sfârşitul studiului, DBP a fost redusă cu 20,3, 22,3 şi 24,9 mm Hg în grupurile ţintă < 90 mm Hg, < 85 mm Hg şi respectiv < 80 mm Hg. Cea mai scăzută incidenţă a evenimentelor cardiovasculare majore a avut loc la o TAD de 82,6 mm Hg, în timp ce cel mai scăzut risc de mortalitate CV a avut loc la o TAD de 86,5 mm Hg. Deşi studiul nu a reuşit să demonstreze un beneficiu semnificativ în scăderea TA sub aproximativ 140/85 Hg la pacienţii nediabetici cu CHD, nu au fost observate efecte adverse ale tratamentului intensiv al TA (adică, nicio curbă J).

Subgrupul de diabetici din studiul HOT a beneficiat în mod semnificativ de scăderea agresivă a TA. Printre cei 1501 de pacienţi cu diabet, o reducere semnificativă cu 50% a evenimentelor CV majore şi a mortalităţii CV (P = 0,005 şi P = 0,016) a fost observată la cei randomizaţi la o DBP ţintă < 80 mm Hg, comparativ cu grupul ţintă < 90 mm Hg. Pe baza acestor date şi a datelor din alte studii mari, randomizate, controlate, care au furnizat dovezi că pacienţii cu diabet zaharat obţin reduceri mai mari ale riscului de evenimente cardiovasculare majore şi decese cardiovasculare cu regimuri care vizează obiective mai mici ale TA,36 scăderea intensivă a TA până la un obiectiv de < 130/80 mm Hg este recomandată pentru pacienţii hipertensivi cu diabet zaharat8. evenimente.

Dovezi pentru o curbă J au fost demonstrate la populaţia în vârstă cu ISH, precum şi la pacienţii cu CHD stabilită. Examinarea efectului DBP asupra evenimentelor BCV la participanţii SHEP a demonstrat că, în grupul de tratament activ (2358 subiecţi), o scădere de 5 mm Hg a DBP a fost asociată cu creşterea accidentului vascular cerebral (risc relativ [RR] 1,14; 95% CI: 1,05 până la 1,22, P < 0,01 până la 1,22, P < 0,01 până la 1,22, P < 0,01 până la 1,22, P < 0,01 până la 1,22, P < 0,01, IC 0,0%: ; 1,16, P < 0,05) şi BCV (RR 1,11; 95% CI: 1,05 până la 1,16, P < 0,01).37 Evenimentele adverse semnificative au fost observate mai întâi la o DBP de 70 mm Hg şi au fost mai vizibile la DBP mai scăzută (DBP < 60 mm Hg). Acest efect a fost observat numai cu BCV şi numai în grupul tratat. Rezultatele acestui studiu sugerează că la persoanele în vârstă cu ISH, o DBP < 70 mm Hg (sau poate < 60 mm Hg) este un factor de risc pentru viitoarele evenimente adverse BCV.

Analiza datelor din studiul MRC Mild Hypertension Trial a confirmat că riscul prezis de un eveniment CHD prezintă o relaţie în formă de J cu DBP, în timp ce riscul de accident vascular

cerebral scade continuu pe măsură ce DBP se încadrează în intervalul fiziologic. Mecanismele care leagă PP de riscul crescut de CHD includ rigiditatea crescută a peretelui arterial, creşterea PWV şi revenirea precoce a undei de presiune reflectate la inimă, toate acestea tind să crească munca VS şi necesarul de oxigen şi să diminueze perfuzia coronariană. În schimb, fluxul sanguin cerebral are loc pe tot parcursul ciclului cardiac şi relaţia dintre PP şi accident vascular cerebral este slabă (adică nu există nicio curbă J pentru accident vascular cerebral). Autorii au speculat că acest lucru ar putea explica de ce majoritatea studiilor privind hipertensiunea arterială au arătat un beneficiu mai mare al tratamentului în cazul accidentului vascular cerebral decât al evenimentelor CHD.

Aplicabilitatea mai largă a conceptului de curbă J a fost găsită într-o meta-analiză a 7 studii clinice randomizate din baza de date de intervenţie Individual Data ANalysis of Antihypertensive (INDANA), care a inclus 40.233 de persoane cu hipertensiune arterială, dintre care 1655 au murit în timpul unui studiu. 84 şi respectiv 80 mm Hg) şi pacienţii netrataţi (nadir, 90 şi respectiv 85 mm Hg). Pentru decesele non-cardiovasculare, relaţia a fost în formă de J numai în grupul tratat (nadir, 84 mm Hg). Rezultate similare au fost observate pentru SBP. Astfel, riscul crescut de evenimente observat la pacienţii cu TA scăzută nu a fost legat de tratamentul antihipertensiv şi nu a fost specific evenimentelor legate de TA. Autorii au concluzionat că cauzalitatea inversă (adică, condiţiile de sănătate precare care conduc la BP scăzut şi un risc crescut de deces) explică probabil curba în formă de J.

Cohortele Framingham iniţiale şi descendenţi au fost analizate prospectiv pentru apariţia unei curbe J care leagă TA şi riscul de BCV.40 Pe parcursul a 12 ani de urmărire, a fost descoperită o creştere semnificativă a evenimentelor BCV la DBP < 80 mm Hg;

Figura 34-6 Incidenţa IM total şi a accidentului vascular cerebral total în funcţie de straturile DBP. Modificat de la Messerli FH, Mancia G, Conti CR şi colab: Dogma Disputed: The J-Curve in Hypertensive Patients With Coronary Artery Disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). (Reprodus din Messerli FH, Mancia G, Conti CR şi colab.: Dogma disputat: Can scăderea agresivă a tensiunii arteriale la pacienţii hipertensivi cu boală coronariană poate fi periculoasă? Ann Intern Med 2006;144:884-93).

MI

totuşi, acest lucru a fost evident doar la acele persoane cu o PAS concomitentă de > 140 mm Hg şi, în consecinţă, un PP de > 46 mm Hg, în concordanţă cu conceptul că modificările dinamicii TA centrale şi reflexia undei de puls descrise anterior sunt responsabile pentru curba J.

Studiul Internaţional Verapamil-Trandolapril (INVEST) a fost un studiu randomizat, deschis, pe 22.576 de pacienţi cu HTA şi CHD cunoscute cu vârsta de 50 de ani şi peste.41 În INVEST, relaţia dintre TA medie în timpul tratamentului (verapamil SR sau pe bază de atenolol) şi riscul pentru rezultatul primar, deces non-fatal, toate cazurile de deces, infarct miocardic. iar IM total, dar nu şi accidentul vascular cerebral total, a fost în formă de J, în special pentru DBP, cu un nadir la 119/84 (Fig. 34-6).42 Deşi curba J a fost relativ superficială pentru PAS, PAD mai scăzută a condus la aproape dublarea şi triplarea riscului pentru rezultatul primar în straturile DBP > 60 până la < 70 mm Hg şi < 70 mm Hg. La DBP mai scăzut a existat o preponderenţă semnificativă a MI-urilor asupra accidentelor vasculare cerebrale. O interacţiune semnificativă pentru rezultatul primar a fost observată cu scăderea DBP şi antecedente de revascularizare; PAD scăzută a fost asociată cu un risc relativ mai scăzut al rezultatului primar la pacienţii revascularizaţi în comparaţie cu pacienţii nerevascularizaţi. Rezultatele acestui studiu amplu în care toţi participanţii au avut hipertensiune arterială şi CHD întăresc concluzia că există o curbă J proeminentă pentru relaţia dintre DBP tratate şi evenimentele CHD la această populaţie cu risc ridicat, la care DBP sub 70 până la 80 mm Hg ar putea fi dăunătoare.

CRONOBIOLOGIE ŞI BOLI CORONARIE

Aprecierea ritmului diurn al evenimentelor de TA şi BCV a dat naştere dezvoltării agenţilor cronoterapeutici, sisteme de administrare a medicamentelor formulate special, concepute pentru a furniza concentraţii de medicament care variază în sincronie cu nevoile biologice, sporind astfel atât eficacitatea, cât şi siguranţa tratamentului. Un exemplu de astfel de agent cronoterapeutic este un CCB cu eliberare prelungită cu debut controlat (COER-verapamil) care se administrează la culcare şi permite concentraţii mai mici de medicament în timpul somnului şi administrarea maximă a medicamentelor în primele ore ale dimineţii. sunt neconcludente din cauza încetării premature a studiului din motive nemedicale.

Diferenţele de eficacitate sau efecte adverse în funcţie de timpul circadian al administrării au fost identificate clar pentru o varietate de medicamente pentru scăderea TA şi combinaţii de medicamente.45 În special, dozarea de seară a agenţilor antihipertensivi standard a devenit utilă ca strategie cronobiologică alternativă pentru scăderea TA. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienţii cu modelul TA nondipper (<10% scădere a mediei nocturne faţă de media diurnă a TA), care este asociată cu afectarea organului ţintă, inclusiv LVH, IAM, accident vascular cerebral, albuminurie şi progresia spre IRST, precum şi cu alţi factori de risc BCV (de exemplu, nivelurile de fibrinogen). Modelele de tensiune arterială nedipping sunt, de asemenea, asociate cu absenţa acoperirii terapeutice de 24 de ore la pacienţii trataţi cu doze unice de dimineaţă de medicamente antihipertensive. Un studiu care a investigat impactul timpului de tratament asupra controlului TA, a modelului circadian al TA şi a indicilor biochimici ai riscului de BCV la pacienţii cu hipertensiune

arterială rezistentă a evidenţiat reduceri semnificative ale TAS şi DBP medii pe 24 de ore, în special reduceri proeminente ale TA pe timp de noapte şi scăderi ale prevalenţei nondippingului, la pacienţii care iau un singur medicament la culcare, comparativ cu cei care iau toate medicamentele (fig. rate la subiecţii cărora li s-a administrat doza la

Figura 34-7 Mijloace diurne, nocturne şi de 24 de ore ale tensiunii arteriale sistolice (sus) şi tensiunii arteriale diastolice (jos) la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă care primesc toate medicamentele antihipertensive la trezire sau care primesc 1 dintre medicamente la culcare, studiate prin ABPM de 48 de ore. (Reprodus din Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al: Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. Hypertension 2005;46:1053-9.)

ora de culcare a fost aproape dublu faţă de cele observate la pacienţii care au primit toate medicamentele la trezire. Cei care au luat un medicament la culcare au prezentat, de asemenea, reduceri semnificative ale nivelurilor de glucoză, colesterol şi fibrinogen, precum şi excreţia urinară de albumină. Deşi efectele timpului de tratament antihipertensiv asupra rezultatelor bolilor cardiovasculare nu au fost testate oficial într-un studiu randomizat, unii au atribuit beneficiile impresionante ale ramiprilului în studiul HOPE, cel puţin parţial, dozării seara a medicamentului.28

BOALA CORONARĂ: ANGINĂ CRONICĂ STABILĂ ŞI ISCHEMIE SILENŢĂ

Pacienţii hipertensivi cu angină cronică stabilă prezintă un risc deosebit din cauza cererii crescute de oxigen miocardic creat de creşterea TA (în special TAS) şi HR.47 Persoanele cu angină stabilă (cu sau fără episoade ischemice silenţioase) şi HTN beneficiază în mod deosebit de tratamentul cu BB şi CCB. 34-8). Primul braţ include agenţii care vizează reducerea anginei (BB, CCB şi nitraţi). Al doilea braţ

Figura 34-8 Algoritm pentru managementul unui pacient care prezintă hipertensiune arterială şi angină pectorală. Dozele de medicamente ar trebui, în mod normal, să fie titrate la doza maximă obişnuită înainte de a încerca un al doilea agent. Antagoniştii de calciu recomandaţi sunt agenţi de încetinire a inimii, cum ar fi verapamilul sau diltiazem. Controlul inadecvat al anginei este definit ca simptome limitative continue. Controlul inadecvat al hipertensiunii arteriale este definit ca tensiunea arterială peste obiectiv.

include agenţi care încetinesc progresia aterosclerozei, stabilizează placa de ateroscleroză şi promovează sănătatea endoteliului vascular.47 Când se planifică un regim de terapie pentru persoanele cu HTA şi CAD, ar trebui să fie utilizaţi agenţi farmacologici din ambele braţe.

Obiectivele tratării pacienţilor cu HTA şi angină pectorală sunt scăderea TA, reducerea ischemiei, ameliorarea disconfortului toracic şi prevenirea viitoarelor evenimente BCV. Terapia farmacologică trebuie începută cu un BB, dacă nu este contraindicat. În varianta angină (Prinzmetal), tratamentul de elecţie este un CCB dihidropiridină. BB sunt agenţi de primă linie în tratamentul pacienţilor cu HTA şi angină coexistentă.47,48 Efectele benefice pentru pacienţi includ reducerea consumului de oxigen miocardic şi creşterea fluxului coronarian. Deşi, din motivele menţionate mai devreme, angina pectorală concomitentă este o indicaţie convingătoare pentru utilizarea BB la pacienţii hipertensivi, meta-analizele studiilor randomizate cu rezultate controlate ale tratamentului antihipertensiv au descoperit că tratamentul pe bază de BB nu este mai bun decât placebo pentru prevenirea rezultatelor BCV49,50. indicaţii (IC, post IM, risc crescut de CHD, angină) pentru utilizarea lor.50a

Dacă angina continuă, CCB cu acţiune prelungită pot fi adăugate la regim. CCB scad rezistenţa periferică totală, ceea ce duce la scăderea TA şi a tensiunii peretelui, reducând astfel consumul miocardic de O2. De asemenea, CCB scad rezistenţa coronariană (utilă în ameliorarea spasmului, care poate fi asociat cu angina Prinzmetal) şi sporesc perfuzia coronariană poststenotică, ceea ce creşte aportul miocardic de O2. CCB nondihidropiridine au avantajul suplimentar de a scădea ritmul cardiac. CCB dihidropiridină cu acţiune scurtă trebuie evitată din cauza mortalităţii crescute, în special în cazul IM acut.51 Deşi CCB nondihidropiridină pot fi utilizate ca antianginoase în combinaţie cu un BB, există un risc asociat datorită potenţialului de bradicardie severă sau bloc cardiac, sau ambele.

CCB cu dihidropiridină cu acţiune prelungită sunt agenţi antianginali eficienţi şi nu împărtăşesc dezavantajul bradicardiei/blocului cardiac. Prin urmare, dacă un CCB este necesar în plus faţă de un BB pentru a controla angina pectorală la un pacient hipertensiv, acesta ar trebui să fie un CCB cu dihidropiridină cu acţiune prelungită.48 Studiul Comparaţia Amlodipină versus Enalapril pentru Limitarea Apariţiei Trombozei (CAMELOT) nu a evidenţiat nicio diferenţă între amlodipină şi enalapril în ceea ce priveşte apariţia finală a infarctului miocardic, deces primar, spitalizare, angina primară. sau IC, stop cardiac, accident vascular cerebral sau PAD la pacienţii cu CHD şi TA normală sau prehipertensiune arterială.52 Într-o analiză de subgrup cu ultrasunete intravasculare, amlodipina pare să aibă un efect de întârziere semnificativ asupra progresiei ateromului la cei cu TA mai mare care nu a fost observat cu enalapril sau placebo. Datele din studiile ALLHAT, VALUE şi ASCOT au demonstrat că este sigură utilizarea dihidropiridinei CCB la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat, fără a se preocupa de o morbiditate sau mortalitate mai mare, sau ambele, dintr-o cauză CV.29,53,54 Dacă angina pectorală nu este controlată cu un regim BB-CCB, se pot adăuga nitraţi.

Utilizarea IECA la persoanele cu risc ridicat (cei cu antecedente de CHD, accident vascular cerebral, PAD, DM) cu FEVS normală şi fără dovezi de IC sau disfuncţie VS s-a dovedit a fi

benefică în studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). să necesite revascularizare sau spitalizare pentru angină instabilă sau pentru complicaţii legate de DZ. Pacienţii randomizaţi la ramipril au avut, de asemenea, mai puţine stopuri cardiace, mai puţină angină pectorală şi mai puţină IC comparativ cu placebo. Pe baza acestor constatări pozitive, IECA au fost prescrise pe scară largă pentru toţi pacienţii cu boală vasculară.

Studiul HOPE-The Ongoing Outcomes (HOPE-TOO) a evaluat dacă beneficiile observate în timpul studiului HOPE au fost susţinute pe parcursul a 2,6 ani de urmărire suplimentară după încetarea studiului55. O reducere suplimentară cu 19% a riscului relativ de IM, o reducere cu 16% a riscului de revascularizare şi o reducere cu 34% a riscului de DZ nou debut, independent de riscul iniţial şi de tratamentele auxiliare. Nu a existat nicio diferenţă în ceea ce priveşte decesele cauzate de accident vascular cerebral sau CV. Anchetatorii au ajuns la concluzia că IECA a avut probabil efecte favorabile asupra funcţiei endoteliale, structurii/funcţiei vasculare şi metabolismului glucozei, care au fost susţinute dincolo de perioada oarbă a studiului şi că IECA pot oferi beneficii preventive pe tot parcursul vieţii. Ei au cerut urmărirea pe termen mai lung a studiilor de prevenire pentru a obţine estimări mai bune ale efectelor (beneficiilor) pe termen lung ale tratamentului.

Marea majoritate a pacienţilor din HOPE nu au fost hipertensivi (TA medie a fost de 139/79 pentru ambele grupuri) în timpul studiului, iar beneficiile IECA au fost raportate de către investigatori ca fiind mai mari decât ar putea fi explicate prin reducerea TA observată cu tratamentul cu ramipril. Concluzia că beneficiul IECA în HOPE a fost independent de TA a fost contestată pe baza modului în care a fost monitorizată TA în studiu şi pe baza constatării unei reduceri mari (-10/4 mm Hg în 24 de ore, -17/8 mm Hg în timpul nopţii) a TA în grupul cu ramipril, comparativ cu placebo într-un studiu ambulatoriu, la care participanţii la monitorizarea tensiunii arteriale au utilizat ambulatoriu (ABPM28). HOPE au fost instruiţi să ia medicamentul de studiu la culcare, poate exploatând beneficiul unui efect de vârf al ACE al ACE în dimineaţa devreme.

Studiul european privind reducerea evenimentelor cardiace cu Perindopril în boala coronariană stabilă (EUROPA) a comparat perindoprilul cu placebo comparat la 12 218 persoane cu CHD stabilă, dintre care majoritatea au prezentat un IM anterior sau fuseseră revascularizate sau ambele. Obiectivul principal, un compus de deces CV, IM sau stop cardiac, a fost redus semnificativ în grupul tratat cu perindopril, comparativ cu grupul placebo. Numărul necesar de tratat (NNT) cu perindopril timp de 4 ani pentru a preveni un eveniment BCV a fost determinat a fi de 50. Pe baza în mare parte a rezultatelor acestui studiu, perindoprilului a primit aprobarea FDA pentru indicarea reducerii mortalităţii CV şi a IM non-fatal la pacienţii cu CHD stabilă.

Studiul de prevenire a evenimentelor cu inhibiţia enzimei de conversie a angiotensinei (PEACE) a comparat trandolapril cu placebo la 8290 de persoane cu funcţie VS conservată şi CHD stabilă.57 Obiectivul principal a fost un compus de deces cardiovascular, IM sau revascularizare. Spre deosebire de HOPE şi EUROPA, nu a fost demonstrată nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte rezultatele între grupurile IECA şi placebo în PEACE. Constatările negative ale PEACE au fost atribuite ratelor scăzute ale evenimentelor: grupul

placebo din PEACE a avut rate mai mici de evenimente decât grupul placebo sau cu tratament activ din HOPE (Fig. 34-9). De fapt, rata anualizată a deceselor din toate cauzele în PEACE a fost similară cu cea a unei populaţii generale de vârstă şi sex. Scăderea ratelor evenimentelor a rezultat probabil din gestionarea mai intensivă a factorilor de risc şi a bolii cardiovasculare subiacente. La momentul iniţial, 70% dintre pacienţii din PEACE (faţă de 29% din HOPE şi 56% din EUROPA) primeau terapie hipolipemiantă, iar 72% dintre pacienţii din PEACE, comparativ cu 54% din EUROPA şi 40% din HOPE, au suferit revascularizare coronariană înainte de înrolare. Rezultatele studiului PEACE oferă dovezi că pacienţii cu CHD cu funcţie VS conservată, care primesc terapie medicală intensivă şi revascularizare, la care ratele evenimentelor BCV sunt scăzute, nu pot beneficia în continuare de tratamentul cu IECA. Cu toate acestea, ca şi în HOPE şi EUROPA, doar o minoritate dintre pacienţii înscrişi în PEACE prezentau hipertensiune arterială documentată. Prezenţa CHD la o persoană cu hipertensiune arterială rămâne o indicaţie convingătoare pentru terapia IECA.8

Unele dovezi indică faptul că ARB-urile pot fi mai puţin eficiente decât IECA în inversarea disfuncţiei endoteliale şi prevenirea evenimentelor coronariene şi chiar s-a sugerat că

Ani de urmărire

Figura 34-9 Comparaţia rezultatelor din studiile PEACE şi HOPE. (Retipărit din The PEACE Trial Investigators: Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058-68.)

utilizarea BRA poate fi asociată cu rate mai mari de MI.58 Pentru a examina aceste probleme, a fost efectuată o meta-analiză a 19 studii clinice controlate cu 31.569 de participanţi care au comparat ARA cu IECA sau placebo.59 De remarcat, doar două dintre aceste studii au examinat utilizarea BRA la pacienţii hipertensivi; altele s-au concentrat pe pacienţii cu diabet şi nefropatie, IC sau sindrom recent de IM/ischemic. Utilizarea ARA nu a fost asociată cu un risc crescut semnificativ statistic de IM comparativ cu placebo sau cu IECA. Cu toate acestea, limitele de încredere de 95% ale analizei statistice nu au exclus o creştere de până la 16% sau o scădere de până la 25% a riscului de IM. Comparaţia ARB-placebo a inclus studiul CHARM-Alternative, singurul studiu care a arătat o creştere semnificativă statistic a ratelor de IM în cazul tratamentului ARB. comparativ cu placebo în prevenirea IM acut. Comparaţia ARB-IECA a fost condusă de studiul mare post-MI OPTIMAAL63, în care ARB losartanul nu s-a dovedit a fi superior sau neinferior faţă de inhibitorul ACE captopril în ceea ce priveşte mortalitatea globală. Datele din studiul mai mare VALIANT64 nu au fost disponibile pentru analiză, iar studiile LIFE65 şi VALUE54 au fost excluse deoarece nu le-au lipsit grupurile de control placebo sau IECA.

O meta-analiză realizată de Blood Pressure Lowering Treatment Trialists a examinat 3 studii randomizate pe scară largă, incluzând peste 18.000 de participanţi cu infarct

miocardic acut sau IC, care au făcut comparaţii directe direct între IECA şi ARA66. Ei nu au găsit diferenţe între tratamentul IECA şi ARA pentru niciun rezultat. Deoarece nu sunt disponibile studii comparative IECA-ARAB la pacienţii cu HTA şi/sau risc crescut de BCV, trialiştii au efectuat analize meta-regresiune ale reducerii riscului relativ şi ale diferenţelor corespunzătoare ale TA în studiile care au comparat efectele tratamentului IECA sau ARA cu tratamentul cu placebo sau cu un comparator activ66. Meta-regresiile au oferit dovezi indirecte că, pentru rezultatele CHD, IECA, dar nu BRA, au oferit o reducere a riscului dincolo de cea obţinută prin scăderea TA. Această relaţie nu a fost valabilă pentru alte rezultate (de exemplu, accident vascular cerebral şi IC). Limitările meta-analizei, recunoscute de autori, includ natura indirectă a comparaţiilor de clasă şi absenţa unui rezultat direct de confirmare dintr-o comparaţie directă a tratamentului IECA vs. ARB într-o populaţie cu risc ridicat.

Studiul în curs de desfăşurare cu Telmisartan în monoterapie şi în combinaţie cu Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) şi Studiul de evaluare randomizat cu telmisartan la subiecţii cu intoleranţă la ACE cu boală cardiovasculară (TRANSCEND) vor oferi prima comparaţie faţă la faţă a inhibitorului ECA versus pacienţii cu inhibitor ECA-ARAB şi tratament cu ARB cu risc crescut faţă de pacienţi cu placebo în comparaţie cu 7ARB. rezultatele acestor studii, indicaţiile convingătoare pentru utilizarea inhibitorilor ECA sau a ARA la pacienţii hipertensivi se suprapun în mare măsură.8 Avantajul major al clasei ARB este că profilul său de efecte secundare seamănă cu cel al placebo. Insuficienţa renală acută, hiperkaliemia, tusea şi angioedemul sunt rare în cazul ARB.

BOALA CORONARĂ: INFARCTUL ACUT DE MIOCARDIE

Tensiunea arterială crescută poate contribui la apariţia unui sindrom coronarian acut, deoarece forţele de forfecare crescute din schimbările bruşte de presiune pot provoca fisurarea plăcii. Creşterea tonusului simpatic şi eliberarea de catecolamine contribuie atât la creşterea TA, cât şi la creşterea tensiunii peretelui, care agravează ischemia prin creşterea cererii de O2 şi pot precipita MI acut.68 Prezenţa HTA antecedente creşte riscul de IM de două ori până la trei ori. consumul de tutun şi obezitatea) la această populaţie de pacienţi. Un istoric de HTA la pacienţii care au avut un IM este un factor de risc independent pentru reinfarct şi poate conferi un risc crescut de mortalitate în spital, precum şi după externare.69-71

Scopurile terapiei la pacienţii hipertensivi cu IM sunt de a controla TA, durerea şi HR; reduce morbiditatea şi mortalitatea; şi scad probabilitatea viitoarelor evenimente CVD (Fig. 34-10). BB (non-ISA) sunt agenţi de primă linie pentru pacienţii cu IM şi HTN coexistente. Beneficiul lor în acest cadru este legat de capacitatea lor de a limita dimensiunea infarctului, de a scădea riscul de infarct miocardic recurent, de a îmbunătăţi supravieţuirea şi de a scădea incidenţa morţii subite cardiace (se crede că se datorează aritmiilor fatale).72-75 Reacţiile adverse frecvente şi precauţiile privind utilizarea BB la pacienţii hipertensivi cu BCV sunt enumerate în Tabelul 34-3.

Blocantul a- şi Ş-adrenergic combinat carvedilol a fost studiat la o populaţie post-IM de 1959 de pacienţi cu disfuncţie VS în studiul Carvedilol Post-Infarct Survival Control in VS Dysfunction (CAPRICORN).76 Toţi pacienţii aveau un IM dovedit şi FEVS < 40%. CAPRICORN nu a fost un studiu de hipertensiune arterială, dar mai mult de 50% dintre pacienţii din CAPRICORN au fost, de asemenea, hipertensivi. Pe o perioadă medie de urmărire de 1,3 ani, mortalitatea de toate cauzele, mortalitatea BCV, IM nonfatal şi mortalitatea de toate cauzele sau IM nonfatal au fost mai mici în grupul carvedilol decât în grupul placebo. Reducerea cu 23% a mortalităţii a fost în plus faţă de beneficiile conferite de IECA şi terapiile de reperfuzie, care au fost prescrise la 98%, respectiv 46% dintre pacienţi. CAPRICORN este primul

Figura 34-10 Algoritm pentru managementul hipertensiunii arteriale la un pacient cu infarct miocardic. Dozele de medicamente ar trebui, în mod normal, să fie titrate la doza maximă obişnuită înainte de a încerca un al doilea agent. Antagoniştii de calciu recomandaţi sunt agenţi de încetinire a inimii, cum ar fi verapamilul sau diltiazem.

studiu pentru a demonstra efectele benefice ale BB post-IM în era postreperfuzie. De asemenea, arată beneficiul conferit pacienţilor post-IM cu disfuncţie VS - o populaţie exclusă din studiile anterioare BB în IM acut.

În cazul IM acut, CCB-urile pot fi utilizate în situaţiile în care terapia cu BB este inadecvată pentru a controla angina pectorală sau o afecţiune asociată (de exemplu, TA crescută sau tahicardie supraventriculară) sau dacă BB-urile sunt slab tolerate sau contraindicate. CCB de dropiridină din cauza posibilităţii de bradicardie excesivă sau bloc cardiac asociat cu aceşti din urmă agenţi. CCB cu dihidropiridină cu acţiune scurtă trebuie evitată la pacienţii cu IM acut, edem pulmonar sau disfuncţie VS. În comparaţie cu pacienţii trataţi cu alţi agenţi antihipertensivi (diuretice şi BB), pacienţii hipertensivi trataţi cu CCB cu acţiune scurtă au un risc cu 60% mai mare de MI.80

Studiile randomizate cu CCB nondihidropiridină la pacienţii cu IM acut au arătat beneficii în prevenirea evenimentelor BCV, dar nu au o influenţă semnificativă asupra mortalităţii generale. Utilizarea verapamilului a fost asociată cu o reducere cu 20% a primelor evenimente majore datorate cauzelor CV (deces şi reinfarct) în Danish Verapamil Infarction Trial II81 şi o scădere semnificativă cu 19% a reinfarctului într-o meta-analiză a 28 de studii randomizate în aproximativ 19.000 de pacienţi post-IM şi nici o scădere semnificativă a mortalităţii la aceste trialuri nu a fost demonstrată82. tratament. Un studiu amplu (Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial [MDPIT]) nu a demonstrat nicio reducere a mortalităţii sau a reinfarctului cu tratamentul cu diltiazem.83 La pacienţii cu funcţie deprimată a VS sau edem pulmonar sau ambele, s-a observat o creştere cu 41% a evenimentelor BCV (deces dintr-o cauză cardiacă şi infarct miocardic nefatal) la diferite persoane. Astfel CCB nu reduc mortalitatea în cadrul IMA şi nu sunt recomandate decât în

situaţiile în care BB sunt slab tolerate sau inadecvate pentru a controla condiţiile concomitente (de exemplu, TA, angina, tahicardie supraventriculară).75

IECA sunt indicate la toţi pacienţii cu IM acut care le pot tolera. La un pacient stabil hemodinamic (TAS > 90 până la 100 mm Hg) după IM, trebuie iniţiat un IECA oral, în general în 24 de ore de la debutul evenimentului, în special dacă IM este anterior şi asociat cu funcţia VS deprimată (LVEF < 40%) sau IC sau ambele. a fost administrată doza de agent şi pacientul a prezentat o funcţie renală stabilă. Deşi liniile directoare nu specifică un anumit nivel al creatininei serice (sau rata de filtrare glomerulară estimată) peste care IECA sau ARA nu trebuie administrate, studiile de rezultat pe care se bazează au exclus, în general, pacienţii cu creatinine serice > 2,5 mg/dL. În consecinţă, lipsesc dovezi de beneficiu în acest grup de pacienţi. Ca şi la pacienţii cu boală renală, creşteri modeste (<30%) ale creatininei serice sunt observate frecvent la pacienţii cu IM acut după iniţierea tratamentului cu IECA sau ARA şi nu ar trebui să fie un motiv de îngrijorare (vezi capitolul 35). Creşteri mai mari pot semnifica depleţia excesivă a volumului, agravarea IC sau stenoza bilaterală a arterei renale, iar pacientul trebuie evaluat cu atenţie pentru aceste condiţii. Hiperkaliemia (K+ > 5,0 mEq/L) asociată cu utilizarea IECA poate fi uneori tratată prin ajustarea dozelor de diuretice şi oprirea suplimentelor de K+ şi a altor agenţi cunoscuţi pentru creşterea K+ (de exemplu, AINS) şi modificarea dietei. Utilizarea IECA după IM acut a dus la o reducere semnificativă a mortalităţii. Terapia IECA este deosebit de benefică la pacienţii clasificaţi ca fiind cu risc ridicat (clasa Killip 2 sau 3, HR > 100 bpm). Orientările actuale recomandă ca IECA să fie iniţiat de rutină după IM acut şi continuat pentru o perioadă nedeterminată.75

ARB-urile sunt indicate pentru pacienţii cu IM acut care sunt intoleranţi la IECA şi au semne clinice sau radiologice de IC sau FEVS < 0,40. Mai mult, ARA-urile sunt o alternativă acceptată la IECA în acest grup de pacienţi, chiar dacă printre persoanele care pot tolera IECA75. Valsartanul şi candesartanul au stabilit eficacitatea pentru această recomandare. Combinaţiile ACE-BRA pot fi luate în considerare în managementul pe termen lung al acestor pacienţi dacă IC simptomatică şi FEVS < 0,40 persistă sau dacă TA este necontrolată, sau ambele. În plus, blocarea aldosteronului este recomandată pacienţilor post-IM fără disfuncţie renală semnificativă (Cr < 2,5 mg/dL la bărbaţi, < 2,0 mg/DL la femei) sau hiperkaliemie (K+ > 5,0 mEq/L) care primesc doze terapeutice de IECA şi au o FEVS < 0,40 şi fie

IC simptomatică sau diabet zaharat. Controlul TA cu o combinaţie de modificare a stilului de viaţă şi medicamente antihipertensive este critic pentru pacientul post-IM, iar ghidurile sugerează un obiectiv ţintă agresiv de 120/80 mm Hg.

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

IC este singura formă de BCV care creşte ca incidenţă, prevalenţă şi mortalitate generală. Important este că 40% până la 50% dintre pacienţii cu simptome de IC pot avea funcţia sistolica păstrată. Aceşti pacienţi sunt mai susceptibili de a avea hipertensiune arterială, HVS şi disfuncţie diastolică izolată şi sunt mai susceptibili de a fi femei.8,84 Datele din Framingham Heart Study arată că în 91% din cazurile noi, HTA a antedat dezvoltarea IC.85 Într-o analiză multivariată, HTA a fost asociată cu 39% din cazurile de IC la bărbaţi şi cu risc de 59% de două ori până la trei pentru IC la femei. Ratele de supravieţuire pentru IC sunt sumbre: 25% la bărbaţi şi 38% la femei la 5 ani. Ca

Detectarea, tratamentul şi controlul HTN s-au îmbunătăţit, IM anterioară a devenit din ce în ce mai important ca factor de risc pentru IC. Potrivit unor rapoarte, 60% până la 70% dintre pacienţii cu IC au avut un IM anterior şi au dezvoltat simptome datorate remodelării VS.86

Calea de la HTN la IC implică interacţiunea HTN şi MI, precum şi HVS şi remodelarea ventriculară şi este mediată de o serie complexă de modificări neurohormonale şi mecanice în timp (Fig. 34-11A). Noradrenalina, angiotensina II, endotelina, aldosteronul şi factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-a) contribuie la progresia IC şi oferă ţinte pentru terapia farmacologică.87-89 Terapia în situaţia acută include diuretice cu sau fără inotropi şi vasodilatatoare. Aceşti agenţi scad preîncărcarea şi ajută la ameliorarea simptomelor legate de supraîncărcarea de volum (vezi Fig. 34-11B). Strategiile de antagonizare a retenţiei de sare şi lichide sau de îmbunătăţire a hemodinamicii (creşterea debitului cardiac, reducerea rezistenţei vasculare sistemice), sau ambele, nu împiedică progresia IC şi nici nu îmbunătăţesc speranţa de viaţă a pacienţilor cu

Figura 34-11 A, Reprezentare schematică a diferiților pași responsabili pentru progresia de la hipertensiune la insuficiență cardiacă congestivă. (Reprodus cu permisiunea Deedwania PC: Progresia de la hipertensiune la insuficiență cardiacă. Am J Hypertens 1997;10:280S-8S.) B, Tratamentul insuficienței cardiace acute sau al decompensarii cardiace, sau ambele. Utilizarea combinată a modelelor cardiorenale (diuretice) și cardiocirculatorii (vasodilatatoare și inotropi) reprezintă o strategie eficientă pentru tratarea simptomelor pacientului legate de suprasolicitarea excesivă a volumului. Tratamentul insuficientei cardiace cronice. Antagoniștii neurohormonali (inhibitorii ECA, ARA și blocanții aldosteronului și blocanții P) trebuie utilizați pentru a preveni progresia bolii în insuficiența cardiacă. Mai mult, utilizarea combinatorie a diureticelor (model cardiorenal) este indicata pentru a trata simptomele legate de suprasolicitarea excesiva a volumului. (Retipărit din Mann DL: Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă. Circulation 1999;100:999-1008.)

boală moderată până la severă, dar sunt necesare pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu IC acută sau cronică.

IC este o „indicație convingătoare" pentru utilizarea IECA la pacientul cu HTA.8 Există dovezi abundente care justifică utilizarea acestora în toate stadiile de IC (vezi Tabelul 34-1).90 Cel mai important, nivelurile crescute ale TA, în special TAS, sunt factori de risc majori pentru dezvoltarea IC,85,91 și s-a demonstrat că riscul pe termen lung al HFN reduce eficient la 399. Controlul optim al TA scade riscul de noi IC cu aproximativ 50%.94 În plus, IECA scad atât preîncărcare, cât și post-încărcare și au efecte favorabile asupra remodelării VS și a funcției endoteliale.95-99 Astfel, terapia IECA reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu IC stabilită.100,101. vascularizația și miocardul, precum și efectele lor benefice asupra VS și remodelării vasculare. Beneficiile terapiei cu IECA în IC sunt independente de vârstă, sex și de utilizarea altor agenți farmacologici, cum ar fi diureticele, aspirina și BB. Este important, studiile clinice majore în disfuncția IC sau VS, inclusiv SOLVD, AIRE, SMILE, TRACE și CONSENSUS, au raportat beneficii susținute post-test cu IECA.102-105. Beneficiul susținut și incremental post-test în aceste studii este considerat a fi legat de impactul favorabil al terapiei IECA asupra pacienților cu leziuni cardiace și remodelare VS.

O analiză a datelor cumulate din studiul SOLVD a arătat că pare să existe un beneficiu mai mic al terapiei cu IECA la pacienții cu IC de culoare neagră în comparație cu pacienții cu IC albi.106 Combinația de hidralazină și nitrați, atunci când este adăugată la terapia standard, s-a dovedit că reduce semnificativ mortalitatea la pacienții afro-americani cu IC în comparație cu placebo (Fig. 304-12). Pacienți afro-

americani, ceea ce o face prima terapie farmacologică CV specifică rasei. Cu toate acestea, pe baza numărului mare de dovezi disponibile, se recomandă ca toate

Figura 34-12 Analiza de supravieţuire Kaplan-Meier arată o creştere cu 43% a supravieţuirii la pacienţii afro-americani cu IC trataţi cu dinitrat de izosorbid + hidralazină comparativ cu placebo. (Reprodus din Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al: Combination of isosorbbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-57.)

pacienţii cu insuficienţă cardiacă, inclusiv afro-americani, să fie plasaţi sub terapie cu IECA, dacă nu este contraindicat.

ARB şi antagoniştii receptorilor mineralocorticoizi (aldosteron) oferă mecanisme alternative pentru perturbarea RAAS. Aceşti agenţi au fost testaţi ca alternative sau adaosuri, sau ambele, la terapia IECA în IC.60,62,108-114 În general, aceste studii au arătat beneficii cu tratamentul ARB, în special la pacienţii intoleranţi la IECA. Antagoniştii receptorilor mineralocorticoizi spironolactona şi eplerenona sunt recomandaţi pentru utilizare în IC (de obicei în combinaţie cu un diuretic) ca urmare a morbidităţii şi mortalităţii reduse prezentate în Studiul de evaluare randomizat al aldactonei (RALES) şi Studiul de eficacitate şi supravieţuire a insuficienţei cardiace Eplerenone Post-AMI (EPH3, USES14 este considerată beneficiul acestor agenţi). a fi legat de blocarea receptorilor mineralocorticoizi din inimă şi vasculatură, cu efecte cardioprotectoare şi vasoprotectoare înrudite mai degrabă decât cu acţiunile lor diuretice. Hiperkaliemia este un risc cu antagoniştii aldosteronului, chiar şi la doze mici (mai ales că majoritatea pacienţilor iau IECA sau ARA), dar incidenţa acesteia poate fi redusă prin limitarea terapiei la pacienţii cu creatinina serice < 2,5 mg/dL şi monitorizarea atentă a potasiului seric.

BB-urile (atât neselective, cât şi selective Ş-1) par să beneficieze pacienţii cu IC şi HTA datorită capacităţii lor de a bloca activarea simpatică, despre care se crede că joacă un rol important în progresia IC, precum şi în patogeneza HTN. În plus, carvedilolul BB neselectiv are efecte de blocare a- şi Ş-adrenergice, care ajută la reducerea nivelului de norepinefrină cardiacă115, precum şi efecte antioxidante, care pot proteja împotriva pierderii miocitelor cardiace. Beneficiile în materie de morbiditate şi mortalitate ale BB în IC au fost demonstrate într-un număr de studii mari, aşa cum este analizat în detaliu în capitolul 14.116-125.

Ţintele TA în IC nu au fost stabilite cu fermitate, dar scăderea TAS este aproape uniform benefică.8 În cele mai multe studii de succes, TAS au fost scăzute la intervalul de 110 până la 130 mm Hg. Un studiu a demonstrat beneficiile BB la pacienţii cu TAS > 85 mm Hg, sugerând că TAS scăzute (de exemplu, TAS < 100 mm Hg) pot fi de dorit la unii pacienţi cu IC.122

Spre deosebire de IECA, ARA, antagonişti ai receptorilor mineralocorticoizi, BB şi diuretice, CCB nu s-a dovedit a oferi beneficii pacienţilor cu IC.126-128 Pe baza acestor constatări, utilizarea CCB în IC nu este recomandată. În plus, în studiile randomizate cu rezultate controlate ale tratamentului antihipertensiv, CCB s-a dovedit a fi mai puţin eficace decât alte clase de medicamente în prevenirea IC.

HIPERTENSIUNEA ŞI BOALA CEREBROVASCULARĂ

HTA este cel mai puternic factor de risc, după vârstă, pentru accident vascular cerebral. TAS crescută, TAD şi un PP lărgit sunt toate asociate cu rate mai mari ale accidentului vascular cerebral.130 Datele din Framingham Heart Study arată un risc relativ ajustat de vârstă de accident vascular cerebral la persoanele cu HTA de 3,1 pentru bărbaţi şi 2,9 pentru femei. ARB sunt eficiente în prevenirea accidentului vascular cerebral în comparaţie cu placebo sau, în cazul ARB, un comparator activ.

O prezentare generală proiectată prospectiv a datelor din 29 de studii randomizate controlate cu 162.344 de participanţi a arătat că diferenţele medii ponderate de SBP între grupurile randomizate sunt direct asociate cu diferenţele de risc de accident vascular cerebral. aceste diferenţe au obţinut semnificaţie statistică. S-au observat reduceri mai mari ale riscului cu regimurile care vizează obiective mai mici ale TA (reducere de 23%), independent de clasa de medicamente. Meta-analizele ulterioare au concluzionat că CCB scad riscul de accident vascular cerebral mai eficient decât alte tratamente la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială şi că beneficiul poate să nu fie complet explicat printr-un răspuns mai bun al TA.132,133.

Analizele de subgrup ale studiilor cu CCB dihidropiridină şi nondihidropiridină au evidenţiat o reducere semnificativă a riscului de accident vascular cerebral cu dihidropiridine, dar nu şi cu nondihidropiridine în comparaţie cu regimurile de tratament activ de control.132 Analiza meta-regresiei a arătat că CCB-urile au fost superioare IECA pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi că diferenţa nu a putut fi luată în considerare prin analizele postfocALL33. studiul a confirmat superioritatea dihidropiridinei CCB în comparaţie cu tratamentul cu IECA pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, în special la negrii (reducerea riscului cu 51%) şi la femei (reducerea riscului cu 45%); tratamentul pe bază de diuretice a scăzut riscul de accident vascular cerebral cu 40% în comparaţie cu tratamentul cu IECA la negri.53,134 Ajustarea TA dependentă de timp nu a modificat semnificativ diferenţele de rezultat. Studiul ASCOT, neinclus în meta-analiză din cauza datei sale ulterioare de publicare, a arătat o reducere semnificativă cu 25% a accidentului vascular cerebral cu dihidropiridină pe bază de CCB în comparaţie cu tratamentul pe bază de BB, un efect care nu a putut fi explicat de diferenţele de TA, dar

poate fi legat de reducerea selectivă a presiunii arteriale centrale cu CCB în comparaţie cu BB, după cum a demonstrat substudiul CA2129.

Studiile comparative active ale tratamentului bazat pe ARB versus tratamentul bazat pe BB sau pe bază de terapie convenţională au furnizat cele mai puternice dovezi pentru beneficiile independente de BP ale oricărei clase de medicamente în prevenirea accidentului vascular cerebral. 9000 de pacienţi cu hipertensiune arterială şi HVS prin ECG.65,135,136 Mecanismele care au fost invocate pentru a explica acest beneficiu al losartanului includ efecte favorabile asupra funcţiei endoteliale, reflectate în reduceri selective ale microalbuminuriei;139 efecte favorabile asupra remodelării vasculare/aterosclerozei, reflectate în reducerea grosimii carotidei intima/media; reduceri ale HVS şi dimensiunea atrială stângă140,141; uricosuria142; şi reduceri ale fibrilaţiei atriale cu debut nou, precum şi ale incidenţei accidentului vascular cerebral la pacienţii cu fibrilaţie atrială stabilită.136,143 Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua generalizarea acestor constatări la pacienţii fără HVS, la alte BRA şi la diferite regimuri de comparaţie.

Studiul Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) a comparat tratamentul pe bază de candesartan cu terapia antihipertensivă convenţională (diuretic, BB, CCB, IECA) la 4964 de pacienţi vârstnici cu HTA uşoară până la moderată137,138. accident vascular cerebral de 23% în comparaţie cu grupul de control. Într-un substudiu al SCOPE, pacienţii vârstnici cu ISH au prezentat o reducere robustă de 40% cu tratamentul cu candesartan în comparaţie cu terapia convenţională.138

Două studii majore de rezultate au testat diferite clase de medicamente antihipertensive în prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral.144,145 Studiul privind protecţia cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent (PROGRESS) a comparat terapia IECA cu şi fără diuretic cu placebo la mai mult de 6100 de pacienţi cu un accident vascular cerebral anterior sau o combinaţie tranzitorie de ACEI şi diuretic. reducerea TA cu 12/5 mm Hg şi reducerea riscului de AVC cu 43%. Nu s-a observat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte riscul de AVC recurent în grupul tratat cu perindopril, care a arătat o reducere de 5 mm Hg a TAS. Interesant este că beneficiile tratamentului cu IECA + diuretic au fost observate atât la persoanele normotensive şi hipertensive, cât şi la cele cu şi fără diabet.146 Atât accidentul vascular cerebral ischemic, cât şi cel hemoragic au fost preveniţi cu acest regim de tratament.

Studiul MOrbiditatea şi mortalitatea după AVC-Eprosartan în comparaţie cu nitrendipină în prevenirea secundară (MOSES) a comparat tratamentul pe bază de ARB şi tratamentul pe bază de dihidropiridină CCB în prevenirea accidentului vascular cerebral secundar.145 În ciuda reducerilor egale ale TA în ambele braţe, braţul ARB a produs reduceri semnificative (21%) ale obiectivului primar, al evenimentelor cerebrale şi ale mortalităţii, ale CV-ului total şi ale mortalităţii. (25%) şi o tendinţă de reducere a evenimentelor CV. Rezultatele studiului MOSES reafirmă eficacitatea clasei ARB de medicamente antihipertensive în prevenirea accidentului vascular cerebral şi sugerează că aceşti agenţi pot avea beneficii dincolo de reducerea TA.

HIPERTENSIUNEA ŞI BOLI ARTERIALE PERIFERICE

HTA, DM şi fumatul sunt factori de risc majori pentru PAD. PAD simptomatică este asociată cu un risc mult crescut de deces prin BCV, în parte pentru că ateroscleroza difuză, CHD şi boala renovasculară coexistă frecvent la aceşti pacienţi.8 Prin urmare, pragul de screening pentru aceste tulburări CV asociate la pacienţii cu PAD ar trebui să fie scăzut (vezi capitolul 33). În special, hipertensiunea renovasculară ar trebui luată în considerare cu tărie în această populaţie dacă TA este necontrolată şi dacă se ia în considerare tratamentul cu IECA sau ARA.

Tratamentul medicamentos antihipertensiv este ineficient în ameliorarea simptomelor PAD. Agenţii vasodilatatori, cum ar fi IECA, CCB, blocantele a-adrenergice şi vasodilatatoarele directe, nu s-au dovedit că îmbunătăţesc distanţa de mers pe jos sau simptomele claudicaţiei la pacienţii cu PAD.147 Dacă acest lucru se datorează incapacităţii vaselor bolnave de a se dilata mai mult, deoarece sunt dilatate maxim în timpul efortului, la un fenomen de „furt în pat" care creşte fluxul sanguin în pat. nu se cunoaşte cheltuiala patului bolnav sau posibilitatea ca reducerea TA distală faţă de zonele ocluzate ale arterelor bolnave să scadă fluxul sanguin înainte ca urmare a unei pierderi a presiunii „de conducere". BB-urile pot precipita vasoconstricţia periferică şi pot creşte frecvenţa claudicaţiei intermitente la pacienţii cu PAD.148-150 Totuşi, studiile au arătat că BB-urile nu scad distanţa de mers pe jos sau fluxul sanguin al gambei la aceşti pacienţi.148 Astfel, BB-urile pot fi utilizate la pacienţii cu PAD, în special pentru tratamentul afecţiunilor concomitente (de exemplu, pacienţii cu ICCA8,15 sau HFACEa mai scăzute sunt recomandate de asemenea pentru pacientii cu simptome mai scăzute). PAD de extremitate pentru a reduce riscul de evenimente adverse BCV.151

PAD a început să apară ca un obiectiv prespecificat în studiile cu rezultate controlate ale terapiei antihipertensive. În studiul UKPDS (Prospective Diabetes Study Group) din Regatul Unit, controlul strâns al TA (TA medie atinsă = 144/82 mm Hg vs. 154/87 în grupul de control mai puţin strâns) la pacienţii cu HTN şi DZ a condus la reduceri semnificative ale riscului de deces, complicaţii legate de DZ şi AVC şi boli microvasculare, dar controlul PAD nu este semnificativ în grupul T152. în UKPDS, pacienţii au fost randomizaţi în continuare la tratament cu IECA (captopril) sau BB (atenolol).153 Deşi IECA şi BB au fost la fel de eficiente în reducerea riscului de efecte macrovasculare, inclusiv PAD, acest studiu relativ mic (~400 de participanţi/grup de tratament) nu a avut puterea de a detecta diferenţe mici, dar posibil importante din punct de vedere clinic. Este important că respectarea tratamentelor atribuite a fost semnificativ mai scăzută în grupul BB, în parte din cauza unei incidenţe crescute a claudicaţiei intermitente sau a picioarelor reci.

Studiul ASCOT mai amplu, în care PAD a fost un obiectiv terţiar, a arătat un exces semnificativ statistic de 35% de PAD cu tratamentul pe bază de atenolol în comparaţie cu regimul pe bază de amlodipină.29 Această constatare, cuplată cu excesul de răceală periferică observată ca eveniment advers în grupul pe bază de atenolol, sugerează că un medicament HADTN poate să nu fie prevenit mai întâi pentru pacienţii cu HADTN. şi alţi factori de risc de BCV. În schimb, rezultatele studiului ALLHAT au arătat că riscul de a

dezvolta PAD spitalizată sau tratată nu a diferit semnificativ între grupurile de tratament pe bază de diuretice (clortalidonă), CCB (amlodipină) şi IECA (lisinopril).53

Deoarece nicio clasă de medicamente antihipertensive nu oferă un beneficiu deosebit pacientului cu PAD, alegerile de tratament trebuie făcute pe baza afecţiunilor concomitente (CHD, DM, IC).8.151 IECA sunt recomandate pentru a reduce riscul de evenimente adverse BCV, ca şi în alte populaţii de pacienţi cu risc crescut. Dovezile pentru această recomandare provin din studiul HOPE, care a arătat că, la pacienţii cu PAD simptomatică, ramiprilul IECA a redus riscul de IM, accident vascular cerebral sau deces vascular cu aproximativ 25%, o mărime a efectului comparabilă cu cea atinsă în populaţia de studiu în ansamblu.27 BB nu sunt contraindicate în PAD, dar au dezavantaje simptomatice. Stenoza arterei renale trebuie exclusă la această populaţie cu risc ridicat înainte de iniţierea tratamentului cu IECA sau ARA. Dacă agenţii menţionaţi mai devreme nu reuşesc să controleze TA sau sunt slab toleraţi, sau ambele, sau dacă pacientul are fenomenul Raynaud, se pot utiliza CCB.

Modificarea stilului de viaţă joacă un rol deosebit de important în managementul pacienţilor cu HTA şi PAD.8 S-a demonstrat că un program structurat de mers pe jos măreşte distanţele de mers fără durere şi maxime la pacienţii cu claudicaţie intermitentă.154 Renunţarea la fumat poate fi cel mai important factor în evoluţia PAD. În consecinţă, pacienţii trebuie încurajaţi şi asistaţi să renunţe la fumat. Anomaliile lipidelor trebuie controlate folosind modificarea stilului de viaţă şi medicamente, după caz. Intoleranţa coexistentă la glucoză sau rezistenţa la insulină necesită exerciţii fizice sporite şi scăderea în greutate şi este indicat un management agresiv al diabetului. În plus, terapia antiplachetă este critică la aceşti pacienţi pentru a reduce riscul de ischemie a membrelor.151

HIPERTENSIUNEA ŞI FIBRILAŢIA ATRIALA

IECA şi BRA pot preveni apariţia şi reduce recurenţa FA.155 Mecanismele responsabile pot include remodelarea structurală benefică a atriilor şi VS, reduceri ale fibrozei interstiţiale atriale şi ale eliberării norepinefrinei induse de angiotensină II şi, posibil, efecte antiaritmice directe. Braţul cu losartan a dezvoltat FA de debut în comparaţie cu 221 din braţul atenolol, o reducere semnificativă.136 Într-un studiu pe 79 de pacienţi trataţi cu irbesartan (150 până la 300 mg/zi) în asociere cu amiodaron (400 mg/zi) faţă de 75 de pacienţi trataţi cu amiodaronă în monoterapie (408% din pacienţi în asociere) ritmul la aproximativ 9 luni după cardioversia cu succes de la FA comparativ cu 56% dintre cei trataţi cu monoterapie cu amiodarona.157 O meta-analiză a 11 studii cu 56 308 participanţi a arătat o reducere cu 28% a riscului relativ de FA la cei trataţi cu IECA sau ARA155. Studiul privind fibrilaţia atrială Clopidogrel cu Irbesartan pentru prevenirea evenimentelor vasculare (ACTIVE-I) va randomiza 14.000 de pacienţi cu FA cu şi fără HTA la un BRA sau placebo. Trei ani de urmărire vor avea loc, iar obiectivul principal va fi un compus din accident vascular cerebral, IM sau moarte vasculară. Braţul irbesartan al acestui studiu va oferi date mai concludente cu privire la efectele ARB asupra FA.

Referinţe

Statistici privind bolile de inimă şi accident vascular cerebral—Actualizare 2006: un raport de la Comitetul de statistică al Asociaţiei Americane de Inimă şi al Subcomitetului de statistică al accidentelor vasculare cerebrale. Tiraj 2006;113:85-151.

National Institutes of Health: Morbidity & Mortality: 2005 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Washington DC, Institutul Naţional pentru Inimă, Plămân şi Sânge, 2006.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Raportul Sănătăţii Mondiale 2002; Reducerea riscurilor, promovarea vieţii sănătoase. Geneva, Organizaţia Mondială a Sănătăţii, 2002.

Lenfant C: Cercetarea clinică în practica clinică — pierdut în traducere? N Engl J Med 2003;349:868-74.

Colaborarea cercetătorilor de tratament pentru scăderea tensiunii arteriale: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Lancet 2003;362:1527-35.

Colaborare cu studii prospective: relevanţa specifică vârstei a tensiunii arteriale obişnuite pentru mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulţi în 61 de studii prospective. Lancet 2002;360:1903-13.

Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al: Relaţia dintre tensiunea arterială şi mortalitatea datorată bolii coronariene în rândul bărbaţilor din diferite părţi ale lumii. N Engl J Med 2000;342:1-8.

Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2003;42:1206-52.

Safar ME: Ipoteza asupra hipertensiunii sistolice izolate la vârstnici. J Hum Hypertens 1999;13:813-15.

Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ şi colab.: Îmbătrânirea afectează progresiv vasodilataţia dependentă de endoteliu în vasele de rezistenţă antebraţului oamenilor. Hypertension 1996;27:849-53.

Panza JA, Quyyumi AA, Brush JR Jr, et al: Relaxare vasculară anormală dependentă de endoteliu la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială. N Engl J Med 1990;323:22-7.

Franklin SS, Gustin IV W, Wong ND şi colab.: Modele hemodinamice ale modificărilor legate de vârstă ale tensiunii arteriale. Circulation 1997;96:308-15.

Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, et al: Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. Hipertensiune arterială 1998;32:25-32.

Franklin SS: Noi interpretări ale tensiunii arteriale: importanţa presiunii pulsului. În Oparil S, Weber MA (eds): Hipertensiune arterială: un însoţitor pentru Brenner şi Rector's the Kidney. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp. 227-34.

O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP: Rigiditatea arterială, tensiunea arterială sistolică şi tratamentul logic al hipertensiunii arteriale. Hypertension 1990;15:339-47.

London GM, Guerin A: Influenţa pulsului arterial şi a undelor reflectorizante asupra tensiunii arteriale sistolice şi a funcţiei cardiace. J Hypertens 1999;17:S3-S6.

Morgan T, Lauri J, Bertram D şi colab: Efectul diferitelor clase de medicamente antihipertensive asupra presiunii aortice centrale. Am J Hypertens 2004;17:118-23.

Chen CH, Nevo E, Fetics B şi colab: Estimarea formei de undă a presiunii aortice centrale prin transformarea matematică a presiunii tonometriei radiale: Validarea funcţiei de transfer generalizate. Circulation 1997;95:1827-36.

Pauca A, O'Rourke M, Kon ND: Evaluarea prospectivă a unei metode pentru estimarea presiunii aortice ascendente din forma de undă de presiune a arterei radiale. Hipertensiune arterială 2001;38:932-7.

Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF: Validarea tehnicii funcţiei de transfer pentru generarea formei de undă de presiune a membrelor superioare centrale din periferie. Am J Hypertens 2004;17: 1059-67.

Investigatorii CAFE pentru anchetatorii ASCOT: Impactul diferenţial al medicamentelor care scad tensiunea arterială asupra presiunii aortice centrale şi a rezultatelor clinice - rezultate principale ale studiului de evaluare a funcţiei arterei conductelor: studiul CAFE. Tiraj 2006;113:1213-25.

Asmar R: Efectul agenţilor antihipertensivi asupra rigidităţii arteriale, evaluat prin viteza undei pulsului: implicaţii clinice. Am J Cardiovasc Drugs 2001;1:387-97.

Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, et al, şi coordonatorii şi investigatorii proiectului REASON: Îmbunătăţirea tensiunii arteriale, rigiditatea arterială şi reflexiile undelor cu o combinaţie de perindopril/indapamidă în doză foarte mică la pacienţii hipertensivi: o comparaţie cu atenolol. Hipertensiune arterială 2001;38:922-6.

London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, et al: Mecanism(e) de reducere selectivă a tensiunii arteriale sistolice după o combinaţie în doză mică de perindopril/indapamidă la subiecţii hipertensivi: comparaţie cu atenolol. J Am Coll Cardiol 2004; 43:92-9.

de Luca N, Asmar RG, London GM, et al: Reducerea selectivă a masei cardiace şi a tensiunii arteriale centrale la combinaţia cu doze mici de perindopril/indapamidă la subiecţii hipertensivi. J Hypertens 2004;22:1623-30.

Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A şi colab.: Beneficiile inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei „dincolo de scăderea tensiunii arteriale”: dincolo de tensiunea arterială sau dincolo de artera brahială? J Hypertens 2005;23:551-6.

Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc crescut. N Engl J Med 2000;342:145-53.

Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al: Efectele comparative ale ramiprilului asupra tensiunii arteriale ambulatorie şi de birou: un substudiu HOPE. Hipertensiune arterială 2001;38:e28-e32.

Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, pentru anchetatorii ASCOT: Prevenirea evenimentelor cardiovasculare cu un regim antihipertensiv de amlodipină care adaugă perindopril după cum este necesar versus atenolol care adaugă bendroflumetiazid după cum este necesar, în studiul anglo-scandinav privind rezultatele cardiace-Blood Pressure (ASCOT) control aleatoriu BPLA: un control aleatoriu de scădere a tensiunii arteriale (ASCOT) proces. Lancet 2005;366:895-906.

Staessen JA, Gasowski J, Wang JG şi colab: Riscurile hipertensiunii sistolice izolate netratate şi tratate la vârstnici: metaanaliza trialurilor rezultate. Lancet 2000;355:865-72.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, şi colab: Tensiunea arterială, accidentul vascular cerebral şi boala coronariană: partea 1, diferenţe prelungite ale tensiunii arteriale: studii observaţionale prospective corectate pentru diluţia de regresie. Lancet 1990;335:765-74.

Collins R, Peto R, MacMahon S, şi colab: tensiune arterială, accident vascular cerebral şi boală coronariană: partea 2, reduceri pe termen scurt ale tensiunii arteriale: prezentare generală a studiilor randomizate de medicamente în contextul lor epidemiologic. Lancet 1990;335:827-38.

Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ: Beneficiile şi potenţialele daune ale scăderii tensiunii arteriale crescute. Lancet 1987;1:581-3.

Farnett L, Mulrow CD, Linn WD şi colab.: Fenomenul curbei J şi tratamentul hipertensiunii. Există un punct dincolo de care reducerea presiunii este periculoasă? JAMA 1991;265:489-95.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG şi colab.: Efectele scăderii intensive a tensiunii arteriale şi a aspirinei cu doze mici la pacienţii cu hipertensiune arterială: rezultatele principale ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii (HOT). Lancet 1998;351:1755-62.

Colaborarea cercetătorilor pentru scăderea tensiunii arteriale. Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu şi fără diabet zaharat. Arch Intern Med 2005;165:1410-9.

Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al: Rolul tensiunii arteriale diastolice în tratamentul hipertensiunii sistolice izolate. Arch Intern Med 1999;159:2004-9.

Millar NM, Lever AF: Implicaţiile presiunii pulsului ca predictor al riscului cardiac la pacienţii cu hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială 2000;36:907-11.

Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, şi colab. pentru Comitetul Director al Proiectului INDANA: Relaţia în formă de J între tensiunea arterială şi mortalitatea la pacienţii hipertensivi: Noi perspective dintr-o meta-analiză a datelor individuale-pacient. Ann Intern Med 2002;136:438-48.

Kannel WB, Wilson PWF, Nam BH şi colab.: O explicaţie probabilă pentru curba J a riscului cardiovascular al tensiunii arteriale. Am J Cardiol 2004;94:380-4.

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM şi colab.:

Un antagonist de calciu versus o strategie de tratament al hipertensiunii arteriale non-antagoniste de calciu pentru pacienţii cu boală coronariană: Studiul INTERnational VErapamil-Trandolapril (INVEST). JAMA 2003;290:2805-16.

Messerli FH, Mancia G, Conti CR şi colab.: Dogma contestată: poate fi periculoasă scăderea agresivă a tensiunii arteriale la pacienţii hipertensivi cu boală coronariană? Ann Intern Med 2006;144:884-93.

White WB, Anders RJ, MacIntyre JM şi colab: Dozarea nocturnă a unui nou sistem de administrare a verapamilului pentru hipertensiune arterială sistemică. Am J Cardiol 1995;76:375-80.

Black HR, Elliot WJ, Grandits G şi colab.: Grupul de cercetare CONVINCE. Rezultatele principale ale studiului Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. JAMA 2003;289:2073-82.

Hermida RC, Smolensky MH: Cronoterapia hipertensiunii arteriale. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004;13:501-5.

Hermida RC, Ayala DE, Calvo C şi colab.: Efectele timpului zilei de tratament asupra modelului de tensiune arterială ambulatorie a pacienţilor cu hipertensiune rezistentă. Hipertensiune arterială 2005;46:1053-9.

Abrams J: Angina cronică stabilă. N Engl J Med 2005; 352:2524-33.

Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al: ACC/AHA 2002 actualizare ghid pentru managementul pacienţilor cu angină cronică stabilă: articol rezumat. J Am Coll Cardiol 2003; 41:159-68.

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH: Atenololul în hipertensiune arterială: este o alegere înţeleaptă? Lancet 2004;364:1684-9.

Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O: Ar trebui să rămână blocanţii Ş prima alegere în tratamentul hipertensiunii primare? O meta-analiză. Lancet 2005;366:1545-53.

50a. Centrul Naţional Colaborator pentru Afecţiuni Cronice. Hipertensiune arterială: Managementul hipertensiunii arteriale în asistenţa medicală primară: actualizare parţială. Londra, Royal College of Physicians, 2006. Disponibil la http://www.nice.org.uk/page.aspx?o= CG034fullguideline. Accesat 22.09.06.

Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipină: creşterea mortalităţii în funcţie de doză la pacienţii cu boală coronariană. Circulation 1995;92:1326-31.

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Efectul agenţilor antihipertensivi asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană şi tensiune arterială normală: Studiul CAMELOT:

un studiu randomizat, controlat. JAMA 2004;292:2217-25.

Ofițerii şi coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Rezultate majore la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat randomizaţi la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic. Tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea unui atac de cord (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M şi colab.: Rezultate la pacienţii hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat trataţi cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE. Lancet 2004;363:2022-31.

Investigatorii studiului HOPE/HOPE-TOO: Efectele pe termen lung ale ramiprilului asupra evenimentelor cardiovasculare şi asupra diabetului zaharat: Rezultatele extensiei studiului HOPE. Tiraj 2005;112:1339-46.

Studiul european privind reducerea evenimentelor cardiace cu perindopril în boala coronariană stabilă Investigatori: Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană stabilă: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (studiul EUROPA). Lancet 2003;362:782-8.

Investigatorii studiului PEACE: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă. N Engl J Med 2004;351:2058-68.

Verma S, Strauss M: Blocanţi ai receptorilor de angiotensină şi infarct miocardic. BMJ 2004;329:1248-49.

McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz şi colab.: Blocanţii receptorilor de angiotensină şi riscul de infarct miocardic: revizuire sistemică. BMJ 2005;331:873-7.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, şi colab. Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranţi la

inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 2003;362:772-6.

McMurray JJ, Ostergen J, Swedberg K şi colab.: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolica ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet 2003;362: 767-71.

Cohn J, Tognoni G pentru Valsartan Heart Failure Trial Investigatorii: Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med 2001; 34:1667-75.

Dickstein K, Kjekshus J pentru grupul de studiu OPTIMAAL: Efectele losartanului şi captoprilului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu risc ridicat după infarct miocardic acut: studiul randomizat OPTIMAAL. Lancet 2002;360:752-60.

Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ şi colab.: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat cu insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 2003;349:1893-906.

Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, pentru Grupul de studiu LIFE: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): Un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet 2002;359: 995-1003.

Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale: Efectele comparative ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi ale blocanţilor receptorilor de angiotensină asupra accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic şi insuficienţei cardiace. În presă.

Teo K, Yusuf S, Sleight P şi colab.: Motivul, designul şi caracteristicile iniţiale ale a 2 studii mari, simple, randomizate care evaluează telmisartan, ramipril şi combinaţia la pacienţii cu risc ridicat: Telmisartanul în curs de monoterapie şi în asociere cu Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Assess ACE (ONTARGET/TRANSCEND) încercare. Am Heart J 2004;148:52-61.

Heistad DD: Placi instabile ale arterelor coronare. N Engl J Med 2003;349:2285-7.

Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP şi colab: Tensiunea arterială şi supravieţuirea după infarct miocardic: Studiul Framingham. Am J Cardiol 1980:45:326-30.

Herlitz J, Bang A, Karlson BW: Prognostic pe cinci ani după infarct miocardic acut în relaţie cu antecedentele de hipertensiune arterială. Am J Hypertens 1996;9:70-6.

Fresco C, Avanzini F, Bosi S, et al: Valoarea prognostică a unui istoric de hipertensiune arterială la 11.483 de pacienţi cu infarct miocardic acut trataţi cu tromboliza. J Hypertens 1996;14: 743-50.

Goldstein S: Beta-blocante în bolile hipertensive şi coronariene. Arch Intern Med 1996;156:1267-76.

Frishman WH, Cheng A: Prevenirea secundară a infarctului miocardic: rolul blocanţilor Ş-adrenergici şi al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Am Heart J 1999;137:S25-S34.

Viskin S, Kitzis I, Lev E şi colab.: Tratamentul cu agenţi de blocare beta-adrenergici după infarctul miocardic: de la un studiu randomizat la practica clinică. J Am Coll Cardiol 1995:25:1327-32.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: Management of patients with STEMI: Executive summary. J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719.

Investigatorii Capricorn: Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă: Studiul randomizat CAPRICORN. Lancet 2001; 357:1385-90.

Hennekens CH, Albert CM, Dofried SL şi colab.: Terapia medicamentoasă adjuvantă a infarctului miocardic acut - dovezi din studiile clinice. N Engl J Med 1996;335:1660-7.

Hager WD, Davis BR, Riba A şi colab.: Absenţa efectului dăunător al blocantelor canalelor de calciu la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic: experienţa studiului SAVE. AM Heart J 1998;135:406-13.

Alderman MH, Cohen H, Roque R şi colab: Efectul antagoniştilor de calciu cu acţiune lungă şi scurtă asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienţii hipertensivi. Lancet 1997;349:594-8.

Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD şi colab: Riscul de infarct miocardic asociat cu terapiile medicamentoase antihipertensive. JAMA 1995;274:620-5.

Grupul danez de studiu privind Verapamilul în infarctul miocardic. Efectul verapamilului asupra mortalităţii şi evenimentelor majore după infarctul miocardic acut (Danish Verapamil Infarction Trial II (DAVIT II). Am J Cardiol 1990;66:779-85.

Yusuf S: Verapamil în urma unui infarct miocardic necomplicat: promiţător, dar nu dovedit. Am J Cardiol 1996; 77:421-2.

Grupul de cercetare multicentric cu Diltiazem Postinfarct. Rezultatul diltiazemului asupra mortalităţii şi reinfarctului după infarct miocardic. N Engl J Med 1988;319:385-92.

McMurray J, Ostergren J, Pfeffer M, şi colab: Caracteristici clinice şi managementul contemporan al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu fracţiune de ejecţie scăzută şi conservată: Caracteristicile de bază ale pacienţilor din programul Candesartan în insuficienţa cardiacă-Evaluarea reducerii mortalităţii şi morbidităţii (CHARM). Eur J Heart Fail 2003;5:261-70.

Levy D, Larson MG, Vasan RS şi colab.: Progresia de la hipertensiune la insuficienţă cardiacă congestivă. JAMA 1996;275: 1557-62.

Fox CS, Evans JC, Larson MG şi colab: Tendinţe temporale în mortalitatea bolilor coronariene şi moartea subită cardiacă din 1950 până în 1999: Studiul Framingham Heart. Tiraj 2004;110:522-7.

Mann DL: Mecanisme şi modele în insuficienţa cardiacă. Tiraj 1999;100:999-1008.

Bristow MR: Sistemul nervos adrenergic în insuficienţa cardiacă. N Engl J Med 1984;311:850-1.

Tan LB, Jalil JE, Pick R şi colab.: Necroza miocitelor cardiace indusă de angiotensină II. Circ Res 1991;69:1185-95.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 Actualizare ghid pentru diagnosticul şi managementul insuficienţei cardiace cronice la adult: articol rezumat. Tiraj 2005; 112:1825-52.

Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, et al: Insuficienţa cardiacă în populaţia generală a bărbaţilor: Morbiditate, factori de risc şi prognostic. J Intern Med 2001;253-61.

Efectele tratamentului asupra morbidităţii în hipertensiune arterială, II: Rezultate la pacienţii cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mmHg. JAMA 1970;213:1143-52.

Izzo JL, Gradman AH: Mecanisme şi management al bolii cardiace hipertensive: de la hipertrofia ventriculară stângă la insuficienţa cardiacă. Med Clin North Am 2004;88:1257-71.

Baker DW: Prevenirea insuficienţei cardiace. J Card Fail 2002;8: 333-46.

Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JMO şi colab.: Terapia de inhibare a enzimei de conversie a angiotensinei timpurie versus întârziată în infarctul miocardic acut. Circulation 1997;95:2643-51.

Johnson DB, Foster RD, Barilla F şi colab.: Terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei afectează masa ventriculară stângă la pacienţii cu fracţiune de ejecţie > 40% după infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol 1997;29:49-54.

Foster RE, Johnson DB, Barilla F şi colab: Modificări ale masei şi volumelor ventriculare stângi la pacienţii care primesc terapie cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei pentru disfuncţia ventriculară stângă după infarct miocardic cu undă Q. Am Heart J 1998;163:269-75.

Van Gilst WH, Kingma JH, Peels KH, et al: Care pacient beneficiază de inhibarea precoce a enzimei de conversie a angiotensinei după infarctul miocardic? Rezultatele unei urmăriri

ecocardiografice seriale de un an din studiul captopril şi tromboliză (CATS). J Am Coll Cardiol 1996;28:114-21.

Mancini GB, Henry GC, Macaya C şi colab: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei cu quinapril îmbunătăţeşte disfuncţia vasomotorie endotelială la pacienţii cu boală coronariană. Studiul TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Studiul. Circulation 1996;94:258-65.

Flather MD, Yusuf S, Kober L şi colab.: Terapia cu inhibitori ai ECA pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau disfuncţie ventriculară stângă: o prezentare sistematică a datelor de la pacienţi individuali. Lancet 2000;355:1575-81.

Jong P, Yusuf S, Rousseau MF şi colab: Efectul enalaprilului asupra supravieţuirii de 12 ani şi speranţei de viaţă la pacienţii cu disfuncţie sistolică ventriculară stângă: un studiu de urmărire. Lancet 2003;355:1843-8.

Hall AS, Murray GD, Ball SG: Studiu de urmărire al pacienţilor alocaţi aleatoriu la ramipril sau placebo pentru insuficienţă cardiacă după infarct miocardic acut; Studiu de extensie AIRE (AIREX): Eficacitatea Ramiprilului infarctului acut. Lancet 1997; 349:1493-7.

Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S: Supravieţuirea pe termen lung în insuficienţa cardiacă severă la pacienţii trataţi cu enalapril: Urmărirea pe zece ani a CONSENSUS I. Eur Heart J 1999;20:136-9.

Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B: Efectul zofenoprilului inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei asupra mortalităţii şi morbidităţii după infarctul miocardic anterior: investigatorii studiului de supravieţuire a infarctului miocardic pe termen lung (SMILE). N Engl J Med 1995;332:80-5.

Torp-Pedersen C, Kober L: Efectul inhibitorului ECA trandolapril asupra speranţei de viaţă a pacienţilor cu funcţie ventriculară stângă redusă după infarct miocardic acut: grup de studiu TRACE; Evaluare cardiacă trandolapril. Lancet 1999;354:9-12.

Exner DV, Dries DL, Domanski MJ şi colab.: Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparaţie cu pacienţii albi cu disfuncţie ventriculară stângă. N Engl J Med 2001;344:1351-7.

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C şi colab: Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049-57.

Pitt B, Segal R, Martinez FA şi colab.: Studiu randomizat de losartan versus captopril la pacienţii de peste 65 de ani cu insuficienţă cardiacă (Evaluarea Losartanului în studiul pentru vârstnici, ELITE). Lancet 1997;349:747-52.

Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R şi colab.: Efectul losartanului în comparaţie cu captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: studiu randomizat -

Studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace Losartan ELITE II. Lancet 2000;355:1582-7.

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K şi colab.: Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi fracţiune de ejecţie sistolica ventriculară stângă conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet 2003;362:777-81.

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB şi colab.: Efectele Candesartanului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: Programul CHARM-Overall. Lancet 2003;362:759-66.

Demers C, McMurray JJV, Swedberg K şi colab: Impactul candesartanului asupra infarctului miocardic nonfatal şi a morţii cardiovasculare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. JAMA 2005;294: 1794-8.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. N Engl J Med 1999;341:709-17.

Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med 2003; 348:1309-21.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al: Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med 1996;334:1349-55.

Evaluarea beta-blocante a investigatorilor studiilor de supravieţuire.

Un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med 2001;344:1659-67.

Lechat P, Packer M, Chalon S şi colab.: Efectele clinice ale blocării P-adrenergice în insuficienţa cardiacă cronică: o metaanaliză a studiilor randomizate dublu-orb, controlate cu placebo. Circulation 1998;98:1184-91.

Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N şi colab.: Efectele terapiei cu betablocante asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: O prezentare sistematică a studiilor controlate randomizate. Eur Heart J 1997;18:560-5.

Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM: Efectul beta-blocantei asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. J Am Coll Cardiol 1997;30:27-34.

Studiul II privind insuficienţa cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet 1999;353:9-13.

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B şi colab: Efectele metoprololului cu eliberare controlată asupra mortalităţii totale, spitalizărilor şi bunăstării la pacienţii cu insuficienţă

cardiacă. Studiul de intervenţie randomizat MEtoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF). JAMA 2000;283: 1295-302.

Packer M, Coats AJS, Fowler MB şi colab.: Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med 2001; 344:1651-8.

Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS şi colab: Rasa şi răspunsul la blocarea adrenergică cu carvedilol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. N Engl J Med 2001;344:1358-65.

Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG şi colab.: Comparaţie între carvedilol şi metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet 2003;362:7-13.

Komajda M, Lutiger B, Madeira H, şi colab., anchetatori şi coordonatori CARMEN: Tolerability of carvedilol and ACE Inhibition in mild heart failure. Rezultatele CARMEN (Carvedilol ACE Inhibitor Remodeling Mild CHF Evaluation). Eur J Heart Fail 2004;6:467-75.

Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al: Efectul amlodipinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă.

N Engl J Med 1996;335:1107-14.

A doua evaluare prospectivă randomizată a supravieţuirii amlodipinei (LAUDĂ-2). Prezentat de Packer M la cea de-a 49-a sesiune ştiinţifică anuală a Colegiului American de Cardiologie, 11-15 martie 2000.

Levine TB, Bernink PJ, Caspi A, et al: Efectul Mibefradil, un blocant al canalelor de calciu de tip T, asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă congestivă moderată până la severă: studiul MACH-1. Circulation 2000;101:758-64.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Evenimente cardiovasculare majore la pacienţii hipertensivi randomizaţi la doxazozină vs clortalidonă: Tratamentul antihipertensiv şi de scădere a lipidelor pentru a preveni Heart Attach Trial (ALLHAT). JAMA 2000;283:1967-75.

Benson RT, Sacco RL: Prevenirea accidentului vascular cerebral: hipertensiune arterială, diabet, tutun şi lipide. Neurol Clin 2000;19:309-19.

Elkind MS, Sacco RL: Factori de risc de accident vascular cerebral şi prevenirea accidentului vascular cerebral. Semin Neurol 1998;18:429-39.

Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP şi colab: Blocarea canalelor de calciu pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în hipertensiune arterială. Am J Hypertens 2004;17:817-22.

Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F şi colab: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocante ale canalelor de calciu pentru bolile coronariene şi prevenirea accidentului vascular cerebral. Hipertensiune arterială 2005;46:386-92.

Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR şi colab. pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. Evenimente clinice la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat atribuiţi aleatoriu blocantului canalelor de calciu versus inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei în cadrul studiului cu tratament antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. Hipertensiune arterială 2006;48:374-384.

Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE şi colab: Reducerea accidentului vascular cerebral la adulţii hipertensivi cu hipertrofie cardiacă randomizată la losartan versus atenolol. Studiul Losartan pentru reducerea punctului final al hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2005;45:46-52.

Wachtell K, Lehto M, Gerdts E şi colab.: Blocarea receptorilor angiotensinei II reduce fibrilaţia atrială de nou-apariţie şi accidentul vascular cerebral ulterior, în comparaţie cu atenolol: studiul LIFE (Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension). J Am Coll Cardiol 2005;45:712-9.

Litthell H, Hansson L, Skoog I, et al: Studiul privind cogniţia şi prognosticul la vârstnici (SCOPE): Rezultatele principale ale unui studiu de intervenţie randomizat dublu-orb. J Hypertens 2003;21:875-86.

Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D şi colab.: Prevenirea accidentului vascular cerebral cu candesartan, blocant al receptorilor angiotensinei II de tip 1, la pacienţii vârstnici cu hipertensiune sistolica izolată: studiu privind cogniţia şi prognosticul la vârstnici (SCOPE). J Am Coll Cardiol 2004;44:1175-80.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K şi colab.: Reducerea albuminuriei se traduce prin reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii hipertensivi: Intervenţia cu Losartan pentru reducerea punctului final în studiul hipertensiunii. Hipertensiune arterială 2004;45:198-202.

Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al; Investigatorii studiului LIFE: regresia hipertrofiei electrocardiografice a ventriculului stâng în timpul tratamentului antihipertensiv şi predicţia evenimentelor cardiovasculare majore. JAMA 2004;292:2343-9.

Devereux RB, Dahlof B, Gerdts E şi colab.: Regresia hipertrofiei ventriculare stângi hipertensive de către losartan în comparaţie cu atenolol: studiul LIFE (Intervenţia Losartan pentru Reducerea punctului final al hipertensiunii arteriale). Circulaţie. 2004;110:1456-62.

Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al; Grupul de studiu LIFE: Impactul acidului uric seric asupra rezultatelor cardiovasculare în studiul LIFE. Kidney Int 2004;65:1041-9.

Healy JS, Baranchuk A, Crystal E şi colab.: Prevenirea fibrilaţiei atriale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1832-9.

Grup de colaborare PROGRESS: Studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. Lancet 2001;358:1033-41.

Schrader J, Luders S, Kulschewski A, şi colab. şi Grupul de studiu MOSES: Morbiditate şi mortalitate după accident vascular cerebral, Eprosartan în comparaţie cu nitrendipină pentru prevenirea secundară: Rezultatele principale ale unui studiu prospectiv randomizat controlat (MOSES). Stroke 2005;36:1218-24.

Bethet K, Neal BC, Chalmers JP, şi colab: Grupul de colaborare pentru protecţia cu perindopril împotriva accidentului vascular cerebral recurent. Reducerea riscurilor de accident vascular cerebral recurent la pacienţii cu şi fără diabet: studiul PROGRESS. Tensiunea arterială 2004;13:7-13.

Coffman JD: Terapie medicamentoasă: Medicamente vasodilatatoare în boala vasculară periferică. N Engl J Med 1979;300:713-7.

Roberts DH, McLoughlin GA, Tsao Y şi colab.: Beta-blocare şi claudicaţie intermitentă. Lancet 1987;1:650-3.

Solomon SA, Ramsey LE, Yeo WW şi colab.: Beta-blocare şi claudicaţie intermitentă: studiu controlat cu placebo de atenolol şi nifedipină şi combinaţia lor. BMJ 1991;303:1100-4.

Radack K, Deck C: Terapia cu blocante beta-adrenergice nu agravează claudicaţia intermitentă la subiecţii cu boală vasculară periferică. O meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med 1991;151:1769-76.

Ghiduri de practică ACC/AHA 2005 pentru managementul pacienţilor cu boală arterială periferică (extremităţi inferioare, renale, mezenterice şi aortice abdominale). Tiraj 2006; 113:e463-654.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. Controlul strict al tensiunii arteriale şi riscul de complicaţii macrovasculare şi microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-13.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie: Eficacitatea atenololului şi captoprilului în reducerea riscului de complicaţii macrovasculare şi microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713-20.

Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME şi colab.: Beneficiul condiţionării cu exerciţii fizice pentru pacienţii cu boală arterială periferică. Circulation 1990;81:602-9.

Healy JS, Branchuk A, Crystal E şi colab.: Prevenirea fibrilaţiei atriale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei: o meta analiză. J Am Coll Cardiol 2005;45:1832-9.

Kumagai K, Nakashima H, Urata H şi colab.: Efectele antagonistului receptorului angiotensinei II de tip 1 asupra remodelării electrice şi structurale în fibrilaţia atrială. J Am Coll Cardiol 2003;41:2197-204.

Madrid AH, Bueno MG, Robello JMG, et al: Utilizarea irbesartanului pentru a menţine ritmul sinusal la pacienţii cu fibrilaţie atrială persistentă de lungă durată. Un studiu prospectiv şi randomizat. Circulaţie 2002;106:331-6.

Capitolul 35

Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacientii cu boli renale

Nitin Khosla şi George L. Bakris

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere 647

Boala parenchimoasă renală nondiabetică 647

Diabet şi boli renale cronice

Abordări terapeutice ale hipertensiunii arteriale în bolile de rinichi 649

Agenţi antihipertensivi 651

Recomandări şi avertismente de tratament 653

INTRODUCERE

Un sondaj al bazei de date a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) estimează că 50 de milioane de americani au hipertensiune arterială.1 Gradul şi durata

creşterii tensiunii arteriale sistolice sau diastolice (TA) creşte substanţial riscul de a dezvolta un eveniment cardiovascular sau o boală renală. 115/75 mm Hg, riscul pentru un eveniment cardiovascular se dublează.3 Persoanele cu boală de rinichi prezintă un risc deosebit de mare de a dezvolta complicaţii cardiovasculare din cauza tensiunii arteriale crescute.4,5 Acest lucru este valabil mai ales în rândul celor cu proteinurie >300 mg/zi.

Rezultatele oricărui studiu clinic care evaluează tratamentul antihipertensiv asupra progresiei bolii renale trebuie luate în considerare în contextul următorilor factori: (a) obiectivul tensiunii arteriale atins şi timpul până la atingerea obiectivului; (b) stadiul bolii renale la începutul unui studiu; şi (c) prezenţa sau absenţa macroalbuminuriei (proteinurie, adică >300 mg/zi albumină în urină). Aceşti factori sunt importanţi, deoarece intervenţia mai devreme este mult mai probabil să stopeze progresia bolii renale decât intervenţia ulterioară care nu va face decât să încetinească progresia bolii. Acest lucru este ilustrat de rezultatele a două studii diferite privind rezultatele renale cu rate de filtrare glomerulară (RFG) şi niveluri de proteinurie iniţiale larg divergente. În studiul The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD), RFG medie a fost mai mare de 80 ml/min la începutul studiului, în timp ce în alte studii cu diabet zaharat, RFG este în general mai mică de 50 ml/min la momentul iniţial. la persoanele cu funcţie renală normală. În schimb, în alte studii de boală renală mai avansată, pierderea RFG a avut loc cu o rată de 2 până la 7 ml/min/an.8,10 Astfel, rezultatele studiilor clinice la pacienţii cu boală renală avansată nu trebuie extrapolate la pacienţii cu boală incipientă, deoarece ratele de scădere a funcţiei renale nu sunt comparabile decât dacă valorile iniţiale sunt similare.

Acest capitol se ocupă exclusiv de managementul hipertensiunii arteriale în boala renală cronică. Managementul acestei afecţiuni se concentrează asupra agenţilor care nu numai că scad TA, ci şi reduc microalbuminuria (MA) sau macroalbuminuria (proteinurie) sau ambele. Prezenţa MA este un marker de risc independent asociat cu o incidenţă mai mare a evenimentelor cardiovasculare la toţi subiecţii, independent de boală renală sau diabet.11-14.

MA este definită ca o excreţie de proteine de 30 până la 299 mg/zi sau 20 până la 200 mcg/min prezentă în două ocazii diferite. Excreţia de proteine >300 mg/zi sau >200 mcg/min reprezintă proteinurie evidentă.15 Excreţia proteinelor urinare este cel mai bine evaluată prin raportul albumină-creatinină (mg/g) într-o probă de urină spot. Un ghid pentru evaluarea MA este prezentat în Figura 35-1.15. Scopul general al tratamentului la pacienţii cu hipertensiune arterială şi orice nivel de albuminurie este atingerea obiectivului ţintă a TA folosind agenţi care reduc, de asemenea, MA sau proteinuria. Motivul pentru aceasta este că scăderea tensiunii arteriale în sine nu ţine cont în totalitate de amploarea reducerii albuminuriei. Reducerea macroalbuminuriei (proteinurie) a fost demonstrată în cinci studii de rezultat că întârzie semnificativ necesitatea dializei la persoanele cu boală renală proteinurică avansată, Tabelul 35-1. Acest beneficiu asupra progresiei bolii renale nu a putut fi explicat doar prin scăderea tensiunii arteriale în aceste studii.16-19 În trei dintre aceste studii, o reducere a proteinuriei de peste 35% a dus la o reducere a riscului de dializă cu 39% până la 72% la 3 până la 5 ani.17-19 Datele privind beneficiul cardiovascular din

reducerea MA sunt mai puţin clare; cu toate acestea, datele din studiul LIFE au indicat un beneficiu al reducerii precoce a MA asupra evenimentelor cardiovasculare care se extinde până la 5 ani.20

BOALA PARENCHIMALA RENALĂ NEDIABETICĂ

Incidenţa insuficienţei renale creşte progresiv cu fiecare creştere cu 10 mm Hg a presiunii sistolice.21 Boala renală în stadiu terminal (IRST) care rezultă din cauze care nu au legătură cu diabetul este cel mai adesea atribuită nefrosclerozei hipertensive. Din punct de vedere patologic, aceasta este reprezentată de hialinizare şi

Tabelul 35-1 Studii clinice privind rezultatele renale în contextul rezultatului primar în raport cu modificările observate în proteinurie*

rezultatul beneficiului la persoanele cu boală nefropatică avansată şi nu boli cardiovasculare, cum ar fi post-infarct miocardic sau insuficienţă cardiacă.27,28.

DIABET ŞI BOLI RENALE CRONICE

scleroza pereţilor arteriolelor aferente. Cealaltă descoperire majoră care anunţă dezvoltarea bolii renale hipertensive este dezvoltarea MA, care este considerată atât un marker al răspunsului endotelial afectat, cât şi un factor probabil în iniţierea şi progresia leziunii renale tubulointerstiţiale.22,23.

Unele dintre studiile anterioare care au evaluat progresia bolii renale care rezultă din alte cauze decât diabetul includ Eficacitatea Ramipril în Nefropatie (REIN), Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în insuficienţa renală progresivă (AIPRI) şi Modificarea proteinei dietetice în bolile renale (MDRD), precum şi alte studii mai mici. Toate aceste studii demonstrează importanţa scăderii TA pentru a încetini progresia bolii renale nondiabetice.24,25

Deşi reducerea tensiunii arteriale este importantă, trebuie luate în considerare agenţii care reduc preferabil albuminuria, deoarece acesta este un factor independent care afectează progresia bolii renale. Acest lucru este demonstrat în continuare de o metaanaliză a studiilor clinice la pacienţii cu boală renală nondiabetică, care a constatat că utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) întârzie progresia bolii renale, un efect care s-a dovedit a fi legat de amploarea reducerii proteinuriei, precum şi a TA. În acest studiu cu pacienţi nefropati IgA cu o RFG medie <50 ml/min şi 2,3 g proteinurie, utilizarea combinaţiei unui inhibitor ECA cu un blocant al receptorului de angiotensină (BRA) în

aceleaşi doze utilizate individual a dus la o încetinire mai mare a progresiei bolii renale, efect care nu a putut fi explicat prin diferenţele de tensiune arterială (fig. 24-24). Trebuie remarcat faptul că utilizarea unui inhibitor ECA cu ARB în doze mari din fiecare nu oferă un avantaj semnificativ al TA, ci mai degrabă s-a demonstrat că la pacienţii cu diabet de tip 1, debutul hipertensiunii arteriale se corelează strâns cu dezvoltarea bolii renale. Incidenţa hipertensiunii creşte de la 5% la 10 ani la 33% la 20 de ani şi 70% la 40 de ani, dar hipertensiunea arterială este prezentă doar la 2% până la 3% dintre cei fără afectare renală evidentă clinic. Astfel de pacienţi pot avea hipertensiune arterială esenţială, mai degrabă decât tensiune arterială crescută legată de diabetul lor. Acest lucru este în contrast cu pacienţii cu diabet de tip 2.

Atât hipertensiunea arterială, cât şi un profil anormal de TA circadiană sunt strâns corelate cu prezenţa albuminuriei şi sunt predictori puternici ai evenimentelor cardiovasculare sau renale.29 Un studiu retrospectiv a colectat monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale într-un cadru clinic la 75 de pacienţi cu diabet şi le-a urmărit pe o perioadă mediană de 42 de luni. De-a lungul timpului, dippers au avut o mortalitate mai mică decât nondippers, cu 8% decese în cohorta de dippers şi 26% decese în cohorta de nondippers. Ei au remarcat, de asemenea, că vârsta, durata diabetului zaharat şi funcţia renală iniţială au fost factori de risc independenţi pentru mortalitatea la cei care nu au dipper. Ei au remarcat, de asemenea, o creştere de patru ori a mortalităţii la cei care aveau o funcţie renală normală şi s-au transformat în starea de tensiune arterială nedipping. Acest studiu sugerează un rol pentru monitorizarea ambulatorie a TA în practica clinică de zi cu zi pentru a selecta pacienţii cu nefropatie care prezintă cel mai mare risc şi pentru a se concentra agresiv asupra tratamentelor care pot modifica rezultatul.30

Riscul de afectare a organelor ţintă ca urmare a hipertensiunii arteriale este cel mai mare la negrii cu diabet, care prezintă, de asemenea, un risc mult mai mare de insuficienţă renală din nefropatia diabetică. Studiile timpurii au arătat un risc crescut de boală renală la anumite grupuri etnice legate de polimorfismele IECA/D (care ar putea creşte nivelurile ACE) care interacţionează cu polimorfismele angiotensinogenului M 235T (care ar putea creşte nivelurile de angiotensinogen). Mai mult, cei care nu au diabet clinic evident, dar cu o predispoziţie genetică la nefropatie diabetică au niveluri mai mari ale TA decât cei fără familie.

Figura 35-2 Modificarea tensiunii arteriale ambulatorie şi a proteinuriei după 6 luni de tratament a bolii renale nediabetice avansate a prezis rezultatul la 3 ani. Reţineţi că doza de losartan a fost de 100 mg/zi, de trandolapril a fost de 3 mg/zi, iar combinaţia a fost aceeaşi doză combinată. (Modificat din Nakao N, Seno H, Kasuga H şi colab.: Efectele tratamentului combinat cu losartan şi trandolapril asupra tensiunii arteriale de birou şi ambulatorie în boala renală nondiabetică: un substudiu COOPERATE-ABP. Am J Nephrol 2004;24:543-8.

istoricul bolii. Aceste observaţii au fost verificate într-o meta-analiză a mai mult de 14.000 de pacienţi şi subliniază riscul deosebit de ridicat în populaţia asiatică.31 Legătura genetică reală cu prezicerea nefropatiei în diabet este neconcludentă. O revizuire a tuturor acestor factori, inclusiv studiile genelor legate de markerii inflamatori, nu a dezvăluit un răspuns clar.32 Studiile în curs pot oferi un răspuns în următorul deceniu.

Cei mai puternici factori de risc pentru dezvoltarea şi progresia nefropatiei la cei cu diabet sunt prezenţa hipertensiunii arteriale şi controlul glicemic slab şi dezvoltarea macroalbuminuriei (proteinurie).33,34 Detectarea MA este un predictor al morbidităţii cardiovasculare generale şi nu prezice dezvoltarea nefropatiei decât dacă creşte la macroalbuminurie sau proteinurie.35,36. şi progresează. Prezenţa proteinuriei >2,5 g pe zi este o consecinţă mai puţin frecventă a hipertensiunii arteriale în monoterapie şi ar trebui să determine o biopsie renală pentru a determina etiologia bolii renale sau cel puţin o evaluare a diabetului ocult. Mai mult de 40% dintre pacienţii cu diabet dezvoltă sindromul de nefropatie diabetică definit de creşterea presiunii arteriale, proteinurie persistentă şi scăderea RFG. Prezenţa nefropatiei este asociată cu rate crescute de morbiditate şi mortalitate, atât din cauza creşterii evenimentelor cardiovasculare, cât şi a insuficienţei renale în stadiu terminal.37

Pacienţii cu diabet şi macroalbuminurie au şanse de 20 de ori mai mari de a muri din cauza bolilor cardiovasculare decât cei fără albuminurie. Prin urmare, tratamentul vizează atât scăderea tensiunii arteriale până la un obiectiv declarat, cât şi reducerea proteinuriei cu cel puţin 30% până la 50% faţă de valoarea iniţială.8,37,38 Persoana cu diabet zaharat trebuie începută cu medicamente antihipertensive chiar dacă TA este în intervalul normal ridicat (>130/80 mm Hg) din cauza riscului cardiovascular şi renal foarte crescut2.

ABORDĂRI TERAPEUTICE ALE HIPERTENSIUNII ÎN BOLILE DE RINCHI

Abordările stilului de viaţă pentru tratarea tensiunii arteriale la cei cu boală renală precoce sunt rezumate în Tabelul 35-2.2.8 O atenţie specială este acordată aportului de sodiu deoarece contribuie relativ mai mult la creşterea TA decât alţi factori de stil de viaţă.

Tabelul 35-2 Rezumatul modificărilor stilului de viaţă2

DASH, Abordări dietetice pentru a opri hipertensiunea arterială. Modificat de la tensiunea arterială sistolica JNC 7-SBP.

Restricţie de sodiu

Retenţia de sodiu este un mecanism fiziopatologic major al dezvoltării hipertensiunii arteriale în boala renală cronică. Retenţia de sodiu este, de asemenea, o contribuţie majoră

la creşterea TA în prezenţa rezistenţei la insulină, deoarece insulina creşte reabsorbţia tubulară proximală a sodiului.39,40. Prin urmare, cei care sunt obezi sau au diabet zaharat au volum relativ extins.41 Prin urmare, limitarea aportului zilnic de sodiu la 2 până la 4 g/zi este o abordare terapeutică iniţială logică. Restricţia de sare este, de asemenea importantă, deoarece aportul excesiv de sodiu alimentar (adică > 6 g/zi) atenuează efectele inhibitorilor ECA şi ARA asupra reducerii proteinuriei.42 Mai mult, pentru că negrii cu hipertensiune arterială esenţială demonstrează dovezi angiografice şi histologice mai mari de nefroscleroză arteriolară decât albii şi pentru că atât sodiul normotensiv, cât şi albii, excreţia de sodiu este mai mică decât albii. restricţia este deosebit de importantă la negrii cu hipertensiune arterială esenţială.42 Importanţa acestei diferenţe în manipularea renală a sodiului este confirmată de rezultatele dietei DASH, în care femelele negre hipertensive au avut o reducere mai mare a TA cu 6 mm Hg în comparaţie cu femelele albe hipertensive cu această dietă cu conţinut scăzut de sodiu şi bogat în potasiu43. (GFR>30<59). După aceea, aportul ridicat de potasiu ar trebui redus.

Acest răspuns lent la încărcarea cu sodiu în populaţia de culoare este asociat cu o prevalenţă mai mare a hipertensiunii arteriale sensibile la sare şi o activitate mai scăzută a reninei plasmatice decât la pacienţii hipertensivi albi. În sfârşit, restricţia de sodiu contribuie în mod clar la menţinerea reducerilor TA la pacienţii vârstnici cu hipertensiune arterială stabilită.44

Tratament farmacologic

Orientările atât ale celui de-al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenire, detectare, evaluare,

and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) şi National Kidney Foundation (NKF) afirmă că toţi pacienţii cu boală renală ar trebui să primească fie un inhibitor ECA, fie un ARB împreună cu modificări ale stilului de viaţă şi modificări ale dietei dacă TA este > 140 mm Hg. (ADA) ghiduri pentru cei cu boli de rinichi sau diabet, sau ambele.2,8,45,46

AGENŢI ANTIHIPERTENSIVI

Renină Angiotensină-Aldosteron

Blocarea sistemului

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensiunii

Deşi datele din studiile clinice timpurii au susţinut utilizarea inhibitorilor ECA ca agenţi care pot oferi protecţie suplimentară împotriva progresiei nefropatiei, independent de tensiunea arterială, acest lucru nu a fost confirmat în studii mai ample asupra persoanelor cu nefropatie în stadiu incipient (adică, stadiul 2 [GFR 60 până la 89 ml/min]). Studiul Heart Attack (ALLHAT) şi în studiile bine controlate pe animale, utilizând monitoare de 24 de ore, nu au existat dovezi care să favorizeze conceptul că inhibitorii ECA au efecte unice, independent de controlul TA, asupra păstrării funcţiei renale.48,49 În plus faţă de ALLHAT,

Studiul Prospectiv de Diabet al Regatului Unit (UKPDS) nu sunt mai mari decât alţi inhibitori ACE. agenţi pentru reducerea riscului cardiovascular.50 În acest studiu, captoprilul şi atenololul au avut rezultate similare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 hipertensivi. Această diferenţă de rezultat între studii poate avea legătură cu mai multe aspecte. În primul rând, în studiile clinice anterioare cu inhibitori ai ECA, toţi pacienţii aveau boală renală avansată (adică, RFG <50 ml/min) şi toţi prezentau proteinurie mai mare de 500 mg/zi. Deoarece macroalbuminuria este în mod clar asociată cu risc crescut de progresie a nefropatiei, o reducere a albuminuriei ar trebui să se coreleze cu păstrarea funcţiei renale. Acest lucru a fost demonstrat în trei postanalize ale studiilor mari privind rezultatele renale.16,17,51 Deoarece ALLHAT nu a avut date despre proteinurie, nu este clar ce înseamnă rezultatele sale, deoarece beneficiul acestor agenţi asupra rezultatelor dure a fost descris numai la pacienţii cu proteinurie şi nefropatie avansată. Mai mult, metaanalizele susţin utilizarea inhibitorilor ECA ca agenţi antihipertensivi la pacienţii cu nefropatie diabetică, în parte pentru că reduc proteinuria.29

Acest beneficiu la persoanele cu nefropatie avansată şi proteinurie este exemplificat de rezultatele studiului privind nefropatia cu captopril la persoanele cu diabet zaharat de tip 1. În acest studiu, cei ale căror valori ale creatininei serice au fost > 2,0 mg/dL au obţinut cel mai mare beneficiu din adăugarea inhibării ECA la un regim antihipertensiv standard pentru a scădea TA la <140/90 mm Hg. Grupul cu inhibitori ai ECA a avut o reducere cu 74% a riscului de dublare a creatininei serice şi o reducere cu 75% a incidenţei decesului, dializei şi transplantului de rinichi, comparativ cu grupul placebo. În schimb, pacienţii cu o valoare a creatininei serice <1,0 mg/dL şi grade similare de reducere a TA cu un inhibitor ECA au prezentat doar o reducere de 4% a acestui obiectiv. În studiul REIN, pacienţii care aveau valori ale creatininei serice mai mari de 2,0 mg/dL şi proteinurie > 3,0 g/zi au avut o reducere cu 62% a progresiei bolii renale în cursul aceleiaşi 42 de luni de urmărire, iar cei cu MA au avut o reducere cu 22% a progresiei bolii renale.

S-a demonstrat că inhibitorii ECA reduc evenimentele cardiovasculare la pacienţii normotensivi care prezintă risc cardiovascular crescut (adică pacienţii cu diabet de tip 2 sau boală cardiacă ischemică sau ambele).53 Efectele lor sunt şi mai pronunţate asupra reducerii evenimentelor cardiovasculare (CV) în prezenţa proteinuriei sau a bolii renale. Scăderea TA.47 În plus, spre deosebire de ALLHAT, aceste studii au folosit diuretice ca al doilea agent necesar pentru controlul TA, ceea ce ar fi putut contribui, de asemenea, la diferenţele de rezultat între aceste studii.

Inhibitorii ECA pot proteja, de asemenea, funcţia renală prin efectul lor asupra „rezervei renale". Aceşti agenţi atenuează creşterea RFG care urmează unei încărcări de proteine.55 Nefronul răspunde la o varietate de factori, cum ar fi aportul crescut de proteine cu o creştere a RFG. Aceasta este denumită rezervă renală deoarece reflectă capacitatea rinichiului de a-şi creşte rata de clearance în prezenţa unei geneze mai mari a ureei. Creşterea RFG se datorează dilataţiei arteriolare glomerulare aferente ca răspuns la diverşi aminoacizi.

O modalitate simplă de a conceptualiza beneficiile inhibitorilor ECA pentru rinichi este printr-o analogie cu funcţia cardiacă. Inhibitorii ECA reduc răspunsul maxim al unui anumit nefron de a excreta deşeurile metabolice prin reducerea GFR de bază, similar reducerii induse de blocante Ş a frecvenţei cardiace iniţiale, diminuând creşterea maximă a frecvenţei cardiace şi a TA în timpul efortului, în parte prin scăderea activităţii inimii şi îmbunătăţirea fluxului coronarian. Blocantele Ş reduc mortalitatea cardiacă la cei cu diabet şi boli de rinichi.56 Când blocantele P sunt oprite, ritmul cardiac şi activitatea miocardică cresc. Noi postulăm că inhibitorii ECA reduc activitatea nefronilor funcţionali individuali în aproape acelaşi mod şi, astfel, păstrează funcţia nefronilor.

În concordanţă cu conceptul menţionat mai sus, creşterile creatininei serice sunt frecvent observate în decurs de câteva săptămâni de la începerea tratamentului cu inhibitori ai ECA şi blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA), în special la cei cu nefropatie în stadiu avansat, care şi-au pierdut rezerva renală. O creştere a creatininei serice limitată la 30% până la 35% în primele 4 luni de la începerea tratamentului de blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) se corelează totuşi cu păstrarea funcţiei renale pe o perioadă medie de urmărire de 3 sau mai mulţi ani. valorile iniţiale ale creatininei serice <3,5 mg/dL care au fost mai mici de 66 de ani. Dacă în mai puţin de 4 luni de tratament cu blocant RAAS apar creşteri acute ale creatininei serice de >40%, medicul trebuie să evalueze pacientul pentru (1) depleţie de volum (cea mai frecventă etiologie); (2) insuficienţă cardiacă agravată; sau (3) stenoză bilaterală a arterei renale.57 Creşterile potasiului seric devin relevante clinic numai la niveluri care depăşesc semnificativ 5,5 mEq/L sau 5 mEq/L în prezenţa preparatelor digitalice. Hiperkaliemia poate fi abordată prin dozarea adecvată a diureticelor şi a agenţilor de stopare cunoscuţi pentru creşterea potasiului, cum ar fi agenţii antiinflamatori nesteroidieni şi aportul crescut de fructe şi multe legume.

În rezumat, datele privind inhibitorii ECA indică faptul că aceştia sunt eficienţi în încetinirea progresiei nefropatiei proteinurice avansate atunci când sunt utilizaţi ca parte a unui regim pentru a obţine scăderea TA şi a proteinuriei. În schimb, datele nu susţin ideea că aceşti agenţi sunt superiori altor agenţi de scădere a TA pentru reducerea mortalităţii CV sau prevenirea consecinţelor pe termen lung ale nefropatiei în stadiul 2 incipient (adică RFG > 75 dar < 90 ml/min).58

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Datele la animale susţin conceptul că ARB-urile oferă renoprotecţie similară cu cea a inhibitorilor ECA.49 Două studii privind rezultatele renale, Reduction of Endpoints in Non-insulino dependent diabetes mellitus cu Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) şi Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT), au demonstrat că utilizarea nefropatiei secundare în diabetul zaharat în avans a unui regim antihipertensiv pentru a obţine scăderea TA încetineşte progresia nefropatiei într-o măsură mai mare decât alţi agenţi (de exemplu, amlodipină sau P-blocante/diuretice).59,60 Obiectivul principal compozit pentru ambele studii a fost timpul până la dublarea concentraţiei iniţiale a creatininei serice, debutul BRST sau deces. În studiul RENAAL pe 1513 pacienţi, urmăriţi în medie 3,4 ani şi în

IDNT pe 1715 pacienţi, urmăriţi în medie 2,7 ani, au existat reduceri ale riscului cu 16% şi, respectiv, 37% de către losartan şi irbesartan, pentru obiectivul principal. În RENAAL, a existat o reducere de 28% a timpului până la IRST. S-a estimat că losartanul ar putea întârzia nevoia de dializă sau transplant cu 2 ani.59

Aceste studii întăresc în mod clar punctul anterior despre selectarea agenţilor care nu numai că ajută la atingerea obiectivului TA, ci şi reduc proteinuria (vezi Tabelul 35-1). Pe baza acestor rezultate, toate ghidurile includ ARA ca terapie de primă linie pentru pacienţii cu diabet şi dovezi de nefropatie.2,8,45.

ARB par să fie comparabile cu inhibitorii ECA la pacienţii care urmează unui infarct miocardic27, dar doar date limitate compară direct cele două clase în ceea ce priveşte rezultatele renale. Studiul COOPERATE a încercat să răspundă la această întrebare prin randomizarea pacienţilor pentru a primi o doză de inhibitor ECA în monoterapie sau numai ARB, predefinită pentru a produce cea mai mare reducere a albuminuriei. Aceste doze au fost comparate fie cu ARB, fie cu inhibitori ECA în monoterapie sau în combinaţie în ceea ce priveşte rezultatele renale.61 Deşi studiul a constatat că toate cele trei grupuri de tratament au avut scăderi similare ale tensiunii arteriale de-a lungul celor 3 ani de studiu, pacienţii din grupul combinat au avut cea mai mare reducere a proteinuriei şi cea mai lentă progresie spre IRST.61

Pe lângă proprietăţile renoprotectoare similare, BRA şi inhibitorii ECA au câteva alte proprietăţi: (a) reduc diabetul nou-debut62 şi (b) reduc incidenţa accidentului vascular cerebral recurent.63,64.

Diuretice

Diureticele sunt cea mai veche clasă de agenţi antihipertensivi care şi-au demonstrat constant capacitatea de a reduce mortalitatea CV. Diureticele tiazidice, în special, au câştigat o importanţă reînnoită în tratarea hipertensiunii arteriale de la publicarea ALLHAT.66 Studiul a comparat efectele unui diuretic tiazidic, un blocant al canalelor de calciu dihidropiridină, un blocant a-adrenergic şi un inhibitor ECA asupra rezultatelor CV într-un grup de mai mult de 42,000 de persoane cu hipertensiune arterială crescută. Studiul nu a găsit diferenţe în ceea ce priveşte rezultatul primar (adică, CHD fatală sau infarct miocardic nonfatal combinat) între grupurile de tratament pe parcursul a 6 ani de urmărire. Pe baza acestor studii şi a multor alte studii, JNC 7 afirmă că diureticele ar trebui utilizate ca terapie iniţială în majoritatea populaţiilor de pacienţi (cei mai în vârstă de 50 de ani).

Efectul benefic al diureticelor tiazidice la cei cu diabet a fost demonstrat în continuare de programe precum Hipertensiunea sistolică la vârstnici, care au arătat că clortalidona, diureticul utilizat în majoritatea studiilor cu rezultate pozitive, a redus mortalitatea CV. În Trialul de Intervenţie cu Factori de Risc Multiple, sa demonstrat că clortalidona este superioară hidroclorotiazidei în ceea ce priveşte rezultatele CV. Deşi se crede că cele două medicamente au o eficacitate similară, clortalidona este probabil mai puternică datorită

timpului său de înjumătățire mai lung (44 de ore, clortalidonă față de 12 ore, hidroclorotiazidă).

În general, diureticele tiazidice sunt destul de eficiente la pacienții care au valori ale creatininei serice <1,7 mg/dL. La niveluri mai mari ale creatininei serice sau dacă RFG estimat este <50 ml/min, numai diureticele de ansă administrate de două ori pe zi sunt eficiente pentru îndepărtarea volumului și reducerea TA. Pentru pacienții rezistenți la diuretice, în general cei cu hipoalbuminemie sau insuficiență cardiacă, combinarea unui diuretic care inhibă la nivelul ansei Henle cu unul care acționează la nivelul tubului proximal sau distal, cum ar fi furosemidul cu metolazonă, poate da un răspuns atunci când niciunul nu este eficient singur.

Medicii trebuie să evite diureza excesivă, precum și interferența cu acțiunea diuretică a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Diureticele care economisesc potasiul trebuie, de asemenea, evitate la pacienții cu hiperkaliemie preexistentă (adică potasiu seric > 5,5 mEq/L fie din diabet, fie din boală renală severă de alte etiologii). Utilizarea antagoniștilor receptorilor de aldosteron, cum ar fi spironolactona și epleronona în doze mici, poate fi indicată în insuficiența cardiacă și insuficiența renală sau în boala proteinurică renală, deoarece s-a dovedit a fi protector atât în insuficiența cardiacă umană, cât și la modelele animale de boală renală. încercări. Un beneficiu al reducerii semnificative a riscului a apărut atunci când a fost adăugat la terapia maximă, inclusiv un inhibitor al ECA, un blocant P și nitrați în insuficiența cardiacă și au existat efecte antiproteinurice aditive la inhibitorii ECA sau BRA în diabet.

Deși dozele moderate până la mari de diuretice agravează rezistența la insulină și cresc riscul de diabet nou debut, la dozele mici recomandate în prezent sau atunci când sunt luate în asociere cu un inhibitor ECA sau ARA, efectele lor asupra sensibilității la insulină și a altor parametri metabolici sunt neglijabile. acțiunile antihipertensive și antiproteinurice ale inhibitorilor ECA, dar crește și riscul de dezvoltare a hiperkaliemiei.

Blocante ale canalelor de calciu

Datele disponibile atât din studiile preclinice, cât și din studiile clinice indică faptul că blocantele dihidropiridinei ale canalelor de calciu, cum ar fi amlodipina, nu reduc albuminuria în aceeași măsură ca blocantele nondihidropiridinei ale canalelor de calciu, cum ar fi verapamilul sau diltiazem. tradusă în rezultate renale mai slabe în nefropatia avansată cu proteinurie, comparativ cu blocantele RAAS.75

Acest efect asupra proteinuriei este însă relevant doar în nefropatia avansată. În studiul Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT), care a comparat blocanții canalelor de calciu nondihidropiridină cu inhibitori ai ECA, singuri sau în combinație, la pacienții cu hipertensiune arterială, diabet zaharat de tip 2 și excreție urinară normală de albumină, nu s-a observat niciun efect semnificativ numai cu verapamilul77. Acest lucru nu este surprinzător deoarece blocanții canalelor de calciu (CCB) nu sunt considerați agenți

care afectează inflamaţia sistemului vascular, ceea ce se reflectă prin prezenţa microalbuminuriei.14,38,78.

Preocupările anterioare cu privire la siguranţa blocanţilor canalelor de calciu la pacienţii hipertensivi au fost nefondate pe baza rezultatelor studiilor.66 Cu toate acestea, în boala renală proteinurică avansată, atât modelele animale, cât şi studiile pe oameni arată un eşec al CCB dihidropiridinei, atunci când sunt utilizate în absenţa unui inhibitor ACE sau ARA, pentru a încetini în mod optim nefropatia, în ciuda progresiei NBPK9. CCB dihidropiridină nu trebuie administrate în absenţa unui inhibitor ECA sau a unui ARA dozat maxim pentru a reduce TA la pacienţii cu boală renală proteinurică, indiferent de etiologie.

^-Blocante adrenergice

În ciuda unui profil ridicat de efecte adverse, blocanţii P reduc mortalitatea CV la pacienţii cu risc crescut.56 În studiul UKPDS, atenololul a fost la fel de eficient ca captoprilul atât în scăderea presiunii arteriale, cât şi în protecţia împotriva bolilor microvasculare şi macrovasculare. Astfel, deşi aceşti agenţi nu sunt consideraţi agenţi de primă linie decât în anumite circumstanţe convingătoare, ei sunt agenţi adiţionali excelenţi pentru a reduce riscul şi pentru a atinge obiectivele BP.

Agenţii mai noi din această clasă au efecte neutre sau benefice asupra profilurilor metabolice şi renale. Un blocant a- şi P de notat este carvedilolul. Acest agent a demonstrat rate de morbiditate şi mortalitate CV reduse şi, de asemenea, are un efect neutru asupra parametrilor glicemici şi lipidici, precum şi un risc redus de MA de nou-apariţie la pacienţii cu hipertensiune arterială şi diabet.81 Mai mult, s-a demonstrat că reduce mortalitatea la persoanele cu nefropatie.82 Acesta poate fi un P-blocant util pentru astfel de pacienţi cu risc ridicat.

«-Blocante adrenergice

Antagoniştii a-adrenergici, deşi eficienţi în reducerea tensiunii arteriale, nu s-au dovedit că încetinesc progresia bolii renale sau reduc albuminuria nici la modelele animale, fie la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2.83 Această clasă de agenţi nu reuşeşte, de asemenea, să reducă evenimentele CV la pacienţii care au sau dezvoltă insuficienţă cardiacă. Acest lucru este evidenţiat de rezultatele braţului a-blocant cu acţiune prelungită al ALLHAT, care a fost oprit devreme din cauza evenimentelor crescute.84 Prin urmare, această clasă nu este o modalitate preferată de tratament iniţial pentru hipertensiune arterială la cei cu boală renală, în ciuda profilului său metabolic favorabil. Blocantele a-adrenergice sunt utile ca tratament de linia a treia pentru hipertensiune arterială, în special la bărbaţii în vârstă cu probleme ale fluxului urinar.

RECOMANDĂRI DE TRATAMENT ŞI Avertismente

Obiectivul TA pentru pacienţii cu boală renală sau diabet zaharat, sau ambele, aşa cum este subliniat de toate ghidurile, este <130/80 mm Hg. Numărul mediu de agenţi necesari pentru a aborda acest obiectiv în studiile clinice a fost de 3,3 agenţi la dozele maxim tolerate (Fig.

35-4). O analiză retrospectivă a studiilor privind rezultatele renale (adică, persoanele cu valori iniţiale GFR <50 ml/min) demonstrează că cei cu TA care se apropie de 130/80 mm Hg au rate mai lente de scădere a funcţiei renale (Fig. 35-5). Scăderea TA la acest interval încetineşte, de asemenea, progresia bolii renale avansate într-o mai mare măsură decât permiterea presiunilor să rămână crescute. Ghidurile pentru controlul hipertensiunii la pacienţii cu diabet zaharat de la diferite comitete internaţionale de consens sunt rezumate în Tabelul 35-3.

Ghidurile NKF şi Asociaţia Americană de Diabet (ADA) subliniază că agenţii antihipertensivi cu capacitatea de a reduce atât TA, cât şi albuminuria sunt agenţi preferaţi de primă linie pentru păstrarea funcţiei renale8,85 (vezi Fig. 35-3).8,45 Astfel, terapia iniţială optimă pentru pacienţii diabetici hipertensivi este un blocant atât al acestor zone dovedite de eficacitate, cât şi al tolerabilităţii excelente a RAAS. Dacă

TA la momentul iniţial este >20/10 mm Hg deasupra obiectivului (adică >150/90 mm Hg când obiectivul este <130/80 mm Hg), combinaţia unui blocant RAAS cu un diuretic tiazidic este adecvată. În cazurile de alergie la tiazide, atunci CCB-urile pot fi înlocuite. Un P-blocant vasodilatator trebuie considerat cu tărie ca un supliment precoce pentru controlul TA şi ar trebui să fie preferat unui CCB dacă frecvenţa pulsului este > 84 bătăi/min.46 Un agonist adrenergic central, cum ar fi clonidina, este adecvat dacă P-blocantele sunt contraindicate.

Riscurile potenţiale ale scăderii agresive a TA, în special la pacienţii vârstnici cu diabet de tip 2, au cauzat îngrijorare. S-a considerat că reducerea TA diastolică la <80 mm Hg creşte riscul CV în acest grup, dar nu s-a găsit nicio dovadă convingătoare a acestei posibilităţi în studiile clinice prospective.50,86 Analizele retrospective ale datelor au sugerat că ar putea exista o relaţie în formă de J între TA diastolică şi mortalitatea bolii CV la pacienţii cu boală coronariană simptomatică sau angină coronariană nesimptomatică. Cu toate acestea, o analiză post-hoc a trei studii separate de rezultat renal nu a reuşit să demonstreze o curbă J pentru TA până când nivelurile ajung la <115/55 mm Hg.79,87 Astfel, curba J presupusă nu ar trebui să servească drept un factor de descurajare pentru scăderea TA la obiectivele recomandate în absenţa oricărei dovezi clare de boală coronariană sau angină instabilă.

Obiectivul TA ar trebui atins în decurs de 3 până la 4 luni la majoritatea pacienţilor, mai mult timp la cei cu accidente vasculare cerebrale anterioare sau disfuncţie autonomă. TA trebuie monitorizată cu pacienţii atât în poziţie şezută, cât şi în poziţie verticală, pentru a exclude posibilitatea hipotensiunii ortostatice, deoarece denervarea autonomă este frecventă la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 care au nefropatie şi polineuropatie.

Datele NHANES 1999-2000 în cohorta cu diabet au raportat că doar aproximativ 32% au atins obiectivul TA de <130/80 mm Hg, în timp ce obiectivul pentru Oameni sănătoşi 2000 a fost de 50%.88 Există multe motive, atât din partea pacientului, cât şi a medicului, pentru a nu atinge obiectivul de TA mai scăzut la acest procent mai mic al pacienţilor. Un motiv principal pentru eşecul în atingerea acestui obiectiv este dozarea inadecvată a medicamentelor, care este legată de medicina bazată mai degrabă pe emoţii decât pe dovezi. Medicii amintesc că există efecte secundare crescute ale medicamentelor pe măsură ce

dozele cresc. Deşi acest lucru este valabil pentru agenţii antihipertensivi mai vechi, nu este adevărat pentru inhibitorii ECA sau ARA. Astfel, pentru a optimiza CV-ul şi reducerea riscului renal, medicii ar trebui să stabilească obiectivele de TA, lipide şi glucoză în scris cu pacienţii lor, să păstreze o copie în diagramă şi să dea una pacientului. Pentru a maximiza reducerea CV-ului şi a mortalităţii renale, pacientul şi medicul ar trebui să fie conştienţi de obiectivele tratamentului şi să discute progresul către acestea la fiecare vizită.

Referinţe

Hajjar I, Kotchen TA: Tendinţe în prevalenţă, conştientizare, tratament şi control al hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. JAMA 2003;290:199-206.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR şi colab.: Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2003;42: 1206-52.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, şi colab: Relevanţa specifică vârstei a tensiunii arteriale obişnuite la mortalitatea vasculară: O meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulţi în 61 de studii prospective. Lancet 2002;360:1903-13.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC şi colab.: Boala renală ca factor de risc pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare:

O declaraţie a Consiliilor Asociaţiei Americane a Inimii privind rinichiul în bolile cardiovasculare, cercetarea hipertensiunii arteriale, cardiologie clinică şi epidemiologie şi prevenire. Hipertensiune arterială 2003;42:1050-65.

Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Boala cronică de rinichi şi riscurile de deces, evenimente cardiovasculare şi spitalizare. N Engl J Med 2004;351:1296-1305.

Chua DC, Bakris GL: Este proteinuria o ţintă plauzibilă a terapiei? Curr Hypertens Rep 2004;6:177-81.

Culleton BF, Larson MG, Parfrey PS şi colab: Proteinuria ca factor de risc pentru boli cardiovasculare şi mortalitate la persoanele în vârstă: un studiu prospectiv. Am J Med 2000;109:1-8.

Ghidurile de practică clinică K/DOQI privind hipertensiunea arterială şi agenţii antihipertensivi în boala cronică de rinichi. Am J Kidney Dis 2004;43:1-290.

Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al: Efectul controlului tensiunii arteriale asupra complicaţiilor microvasculare diabetice la pacienţii cu hipertensiune arterială şi diabet zaharat de tip 2. Diabetes Care 2000; 23 (Supliment 2): B54-B64.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L şi colab.: Conservarea funcţiei renale la adulţii cu hipertensiune arterială şi diabet: o abordare consensuală. Grupul de lucru al comitetelor

executive pentru hipertensiune arterială şi diabet al Fundaţiei Naţionale pentru Rinichi. Am J Kidney Dis 2000;36:646-61.

Bakris GL: Importanţa clinică a microalbuminuriei în diabet şi hipertensiune arterială. Curr Hypertens Rep 2004;6:352-6.

Giner V, Tormos C, Chaves FJ şi colab: Microalbuminuria şi stresul oxidativ în hipertensiunea esenţială. J Intern Med 2004; 255:588-94.

Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP: Asociere între microalbuminurie şi sindromul metabolic: NHANES III. Am J Hypertens 2003;16:952-8.

Kistorp C, Raymond I, Pedersen F şi colab.: Peptida natriuretică N-terminală pro-creier, proteina C reactivă şi nivelurile de albumină urinară ca predictori ai mortalităţii şi evenimentelor cardiovasculare la adulţii în vârstă. JAMA 2005;293:1609-16.

Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL şi colab: Proteinuria şi alţi markeri ai bolii cronice de rinichi: o declaraţie de poziţie a fundaţiei naţionale de rinichi (NKF) şi a Institutului naţional de diabet şi boli digestive şi renale (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003;42:617-22.

Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB şi colab: Reducerea proteinei şi progresia către insuficienţă renală la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie evidentă. Am J Kidney Dis 2005;45: 281-7.

De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al: Proteinuria, o ţintă pentru renoprotecţie la pacienţii cu nefropatie diabetică de tip 2: Lecţii de la RENAAL. Kidney Int 2004;65: 2309-20.

Lea J, Greene T, Hebert L, et al: Relaţia dintre magnitudinea reducerii proteinuriei şi riscul de boală renală în stadiu terminal: Rezultatele studiului afro-american al bolii renale şi hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med 2005;165:947-53.

Nakao N, Seno H, Kasuga H şi colab.: Efectele tratamentului combinat cu losartan şi trandolapril asupra tensiunii arteriale de birou şi ambulatorie în boala renală non-diabetică:

Un substudiu COOPERATE-ABP. Am J Nephrol 2004;24:543-8.

Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K şi colab.: Reducerea albuminuriei se traduce prin reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii hipertensivi: intervenţia losartan pentru reducerea finală în studiul hipertensiunii. Hipertensiune arterială 2005;45:198-202.

Klag MJ, Whelton PK, Randall BL şi colab: Boală renală în stadiu terminal la bărbaţii afro-americani şi albi. Constatări MRFIT de 16 ani. JAMA 1997;277:1293-8.

Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di B şi colab: Microalbuminuria, un marker integrat al riscului cardiovascular în hipertensiunea esenţială. J Hum Hypertens 2002;16:79-89.

Abbate M, Remuzzi G: Proteinuria ca mediator al leziunii tubulointerstiţiale. Kidney Blood Press Res 1999;22:37-46.

Sarnak MJ, Greene T, Wang X şi colab.: Efectul unei tensiuni arteriale ţintă mai scăzute asupra progresiei bolii renale: urmărirea pe termen lung a modificării dietei în studiul bolii renale. Ann Intern Med 2005;142:342-51.

Ruggenenti P, Perna A, Loriga G şi colab.: Controlul tensiunii arteriale pentru renoprotecţie la pacienţii cu boală renală cronică non-diabetică (REIN-2): studiu controlat, randomizat, multicentric. Lancet 2005;365:939-46.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH şi colab.: Progresia bolii cronice de rinichi: rolul tensiunii arteriale, proteinuriei şi inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. O meta-analiză la nivel de pacient. Ann Intern Med 2003;39:244-52.

Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ şi colab.: Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat de insuficienţă cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med 2003;349:1893-1906.

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB şi colab.: Efectele candesartanului asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: programul CHARM-Overall. Lancet 2003;362: 759-66.

Nielsen S, Schmitz A, Bacher T şi colab: Rata de evadare transcapilară şi albuminuria în diabetul de tip II. Efectele tratamentului pe termen scurt cu heparină cu greutate moleculară mică. Diabetologia 1999;42:60-7.

Sturrock ND, George E, Pound N şi colab.: Tensiunea arterială circadiană fără scădere şi insuficienţa renală sunt asociate cu o mortalitate crescută în diabetul zaharat. Diabet Med 2000; 17:360-4.

Ng DP, Tai BC, Koh D şi colab.: Polimorfismul de inserţie/deleţie a enzimei de conversie a angiotensinei-I şi asocierea acestuia cu nefropatia diabetică: O meta-analiză a studiilor raportate între 1994 şi 2004 şi care cuprinde 14.727 de subiecţi. Diabetologia 2005;48:1008-16.

Lee SH, Lee TW, Ihm CG, et al: Genetica nefropatiei diabetice în DM de tip 2: Analiza genelor candidate pentru rolul patogenic al inflamaţiei. Nefrologie (Carlton) 2005;10(Suppl 2):S32-6.

Mann JF, Yi QL, Gerstein HC: Albuminuria ca un predictor al rezultatelor cardiovasculare şi renale la persoanele cu boală cardiovasculară aterosclerotică cunoscută. Kidney Int Suppl 2004; 66:S59-S62.

Gerstein HC, Pogue J, Mann JF şi colab: Relaţia dintre disglicemie şi riscul cardiovascular şi renal la participanţii diabetici şi non-diabetici la studiul HOPE: O analiză epidemiologică prospectivă. Diabetologia 2005;48:1749-55.

Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M şi colab.: Natura heterogenă a microalbuminuriei în NIDDM: Studii ale funcţiei endoteliale şi ale structurii renale. Diabetologia 1998;41:233-6.

Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, et al: Istoria naturală timpurie a nefropatiei în diabetul de tip 1: III. Predictori ai modelelor ratei de excreţie urinară a albuminei pe 5 ani la pacienţii iniţial normoalbuminurici. Diabet 2005;54:2164-71.

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al: Intervenţie multifactorială şi boli cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 2003;348:383-93.

Garg JP, Bakris GL: Microalbuminurie: Marker al disfuncţiei vasculare, factor de risc pentru boli cardiovasculare. Vasc Med 2002;7:35-43.

Feraille E, Doucet A: Transportul de sodiu dependent de sodiu-potasiu-adenozintrifosfatază în rinichi: control hormonal. Physiol Rev 2001;81:345-418.

Nofziger C, Chen L, Shane MA şi colab.: Agoniştii PPARgamma nu intensifică direct transportul Na(+) bazal sau stimulat de insulină prin canalul Na(+) epitelial. Pflugers Arch 2005;450:75-82.

Vedovato M, Lepore G, Coracina A şi colab.: Efectul aportului de sodiu asupra tensiunii arteriale şi albuminurie la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2: Rolul rezistenţei la insulină. Diabetologia 2004; 47:300-3.

Mishra SI, Jones-Burton C, Fink JC şi colab.: Sarea alimentară creşte riscul de progresie a bolii renale? Curr Hypertens Rep 2005;7:385-91.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM şi colab.: Efecte asupra tensiunii arteriale a sodiului alimentar redus şi dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Grupul de cercetare colaborativă DASH-Sodium. N Engl J Med 2001;344:3-10.

Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al: Efectele modificării cuprinzătoare ale stilului de viaţă asupra controlului tensiunii arteriale: Principalele rezultate ale studiului clinic PREMIER. JAMA 2003; 289:2083-93.

Recomandări de practică clinică 2005. Diabetes Care 2005; 28(Supliment 1):S1-79.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L şi colab.: Conservarea funcţiei renale la adulţii cu hipertensiune arterială şi diabet: o abordare consensuală. Grupul de lucru al comitetelor executive pentru hipertensiune arterială şi diabet al Fundaţiei Naţionale pentru Rinichi. Am J Kidney Dis 2000;36:646-61.

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH şi colab.: Progresia bolii cronice de rinichi: Rolul controlului tensiunii arteriale, proteinuriei şi inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei: o meta-analiză la nivel de pacient. Ann Intern Med 2003;139(4):244-52.

Rahman M, Pressel S, Davis BR şi colab: Rezultate renale la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat trataţi cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau cu un blocant al canalelor de calciu faţă de un diuretic: un raport din Studiul Antihypertensive and Lipid-

Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165:936-46.

Griffin KA, Abu-Amarah I, Picken M şi colab.: Renoprotecţia prin inhibarea ECA sau blocarea aldosteronului este dependentă de tensiunea arterială. Hipertensiune arterială 2003;41:201-6.

Eficacitatea atenololului şi captoprilului în reducerea riscului de complicaţii macrovasculare şi microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 39. Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. BMJ 1998; 317:713-20.

Lea J, Greene T, Hebert L, et al: Relaţia dintre magnitudinea reducerii proteinuriei şi riscul de boală renală în stadiu terminal: Rezultatele studiului afro-american al bolii renale şi hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med 2005;165:947-53.

USRDS: Sistemul de date renale din Statele Unite. Am J Kidney Dis 1997;30(2 Suppl 1):S145-59.

Efectele ramiprilului asupra rezultatelor cardiovasculare şi microvasculare la persoanele cu diabet zaharat: Rezultatele studiului HOPE şi ale substudiului MICRO-HOPE. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. Lancet 2000; 355:253-59.

Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al: Insuficienţa renală ca predictor al rezultatelor cardiovasculare şi impactul ramiprilului: studiul randomizat HOPE. Ann Intern Med 2001; 134:629-36.

Tietze IN, Sorensen SS, Ivarsen PR şi colab.: Răspuns hemodinamic renal afectat la perfuzia de aminoacizi în hipertensiunea esenţială în timpul tratamentului cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. J Hypertens 1997;15:551-60.

Bakris GL: Rolul beta-blocantelor în managementul bolii renale diabetice. Am J Hypertens 2003;16(9 Pt 2):7S-12S.

Bakris GL, Weir MR: Creşteri asociate cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei ale creatininei serice: Este acesta un motiv de îngrijorare? Arch Intern Med 2000;160:685-93.

Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al: Efectele controlului agresiv al tensiunii arteriale la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 normotensivi asupra albuminuriei, retinopatiei şi accidentelor vasculare cerebrale. Kidney Int 2002; 61:1086-97.

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D şi colab: Efectele losartanului asupra rezultatelor renale şi cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie. N Engl J Med 2001;345:861-9.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR şi colab: Efectul renoprotector al antagonistului receptorilor de angiotensină irbesartan la pacienţii cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. N Engl J Med 2001; 345:851-60.

Nakao N, Yoshimura A, Morita H şi colab.: Tratamentul combinat al blocantului receptorului angiotensinei II şi al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei în boala renală non-diabetică (COOPERATE): un studiu controlat randomizat. Lancet 2003;361:117-24.

Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM: Terapii cardiovasculare şi risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat. J Am Coll Cardiol 2004; 44:509-12.

Studiu randomizat al unui regim de scădere a tensiunii arteriale pe bază de perindopril la 6105 de persoane cu accident vascular cerebral anterior sau atac ischemic tranzitoriu. Lancet 2001;358:1033-41.

Schrader J, Luders S, Kulschewski A şi colab.: Morbiditate şi mortalitate după accident vascular cerebral, eprosartan în comparaţie cu nitrendipină pentru prevenirea secundară: rezultatele principale ale unui studiu prospectiv randomizat controlat (MOSES). Stroke 2005;36: 1218-26.

Mangrum AJ, Bakris GL: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţi ai receptorilor de angiotensină în boala renală cronică: probleme de siguranţă. Semin Nephrol 2004;24:168-75.

Rezultate majore la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat randomizaţi la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu faţă de diuretic: Tratamentul antihipertensiv şi de scădere a lipidelor pentru a preveni atacul de cord (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Prevenirea cardiovasculară şi reducerea tensiunii arteriale: O prezentare generală cantitativă actualizată până la 1 martie 2003. J Hypertens 2003;21:1055-76.

Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, et al: Sunt clortalidona şi hidroclorotiazidă echivalente medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale? J Clin Hypertens (Greenwich) 2005;7:354-6.

Carter BL, Ernst ME, Cohen JD: Hidroclorotiazidă versus clortalidonă: Dovezi care susţin interschimbabilitatea lor. Hipertensiune arterială 2004;43:4-9.

Pitt B, Williams G, Remme W, şi colab.: Studiul EPHESUS: Eplerenone la pacienţii cu insuficienţă cardiacă din cauza disfuncţiei sistolice care complică infarctul miocardic acut. Studiu de eficacitate şi supravieţuire a insuficienţei cardiace post-IMA eplerenone. Cardiovasc Drugs Ther 2001;15:79-87.

Epstein M: Aldosteronul ca mediator al bolii renale progresive: Implicaţii patogenetice şi clinice. Am J Kidney Dis 2001;37:677-88.

Sato A, Hayashi K, Naruse M, et al: Eficacitatea blocării aldosteronului la pacienţii cu nefropatie diabetică. Hipertensiune arterială 2003;41:64-8.

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al: Hipertensiunea şi terapia antihipertensivă ca factori de risc pentru diabetul zaharat de tip 2. Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi. N Engl J Med 2000;342:905-12.

Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al: Efecte diferenţiale ale subclaselor de antagonişti de calciu asupra markerilor de progresie a nefropatiei. Kidney Int 2004;65:1991-2002.

Nathan S, Pepine CJ, Bakris GL: Antagonişti de calciu. Efecte asupra riscului cardio-renal la pacienţii hipertensivi. Hipertensiune arterială 2005; 46:637-42.

Boero R, Rollino C, Massara C şi colab: Studiul verapamil versus amlodipină în nefropatiile nondiabetice tratate cu trandolapril (VVANTTT). Am J Kidney Dis 2003;42:67-75.

Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP şi colab.: Prevenirea microalbuminuriei în diabetul de tip 2. N Engl J Med 2004;351:1941-51.

Bakris G: Proteinuria: O legătură către înţelegerea schimbărilor în complianţa vasculară? Hipertensiune arterială 2005;46:473-4.

Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al: Efectele nivelului tensiunii arteriale asupra progresiei nefropatiei diabetice: Rezultatele studiului RENAAL. Arch Intern Med 2003;163:1555-65.

Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore la persoanele cu şi fără diabet zaharat: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Arch Intern Med 2005;165:1410-9.

Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE şi colab: Efectele metabolice ale carvedilolului vs metoprolol la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi hipertensiune arterială: un studiu controlat randomizat. JAMA 2004; 292:2227-36.

Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, şi colab: Carvedilolul creşte supravieţuirea la doi ani la pacienţii dializaţi cu cardiomiopatie dilatată: un studiu prospectiv, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1438-44.

Rachmani R, Levi Z, Slavachevsky I, şi colab.: Efectul unui blocant alfa-adrenergic şi al inhibitorului ECA şi al hidroclorotiazidei asupra tensiunii arteriale şi asupra funcţiei renale la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 cu hipertensiune arterială şi albuminurie. Un studiu randomizat încrucişat. Nephron 1998;80:175-82.

de Andrade FC, de Andrade FC Jr: [Utilizări şi abuzuri ale hiperventilaţiei în leziuni cerebrale traumatice severe]. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:648-55.

Bakris GL, Williams M, Dworkin L şi colab.: Conservarea funcţiei renale la adulţii cu hipertensiune arterială şi diabet: o abordare consensuală. Grupul de lucru al comitetelor

executive pentru hipertensiune arterială şi diabet al Fundaţiei Naţionale pentru Rinichi. Am J Kidney Dis 2000;36:646-61.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG şi colab.: Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale şi a aspirinei cu doze mici la pacienţii cu hipertensiune arterială: Rezultatele principale ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii (HOT). Grupul de studiu HoT. Lancet 1998;351:1755-62.

Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ şi colab.: Impactul independent şi aditiv al controlului tensiunii arteriale şi al blocării receptorului angiotensinei II asupra rezultatelor renale în studiul nefropatiei diabetice irbesartan: implicaţii şi limitări clinice. J Am Soc Nephrol 2005;16:3027-37.

Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC: Controlul slab al factorilor de risc pentru boala vasculară în rândul adulţilor cu diabet diagnosticat anterior. JAMA 2004;291:335-42.

Breyer JA, Bain RP, Evans JK şi colab.: Predictorii progresiei insuficienţei renale la pacienţii cu diabet zaharat insulino-dependent şi nefropatie diabetică evidentă. Grupul de studiu colaborativ. Kidney Int 1996;50:1651-8.

Wright JT Jr, Bakris G, Greene T şi colab: Efectul scăderii tensiunii arteriale şi al clasei de medicamente antihipertensive asupra progresiei bolii renale hipertensive: Rezultatele studiului AASK. JAMA 2002;288:2421-31.

Hipertensiune arterială rezistentă

Mari K. Nishizaka şi David A. Calhoun

CUPRINS CAPITOLUL

Definiţia 658

Prevalenţa 658

Prognostic 659

Caracteristicile pacientului 659

Genetica 659

Aderenta 660

Efect de blană albă 660

Sodiu dietetic 660

Obezitate 660

Alcool 661

Substanţe exogene 661

Hipertensiune arterială secundară 661

Apnee obstructivă în somn 661

Hiperaldosteronism 662 Boala parenchimului renal 662

Stenoza arterei renale 663

Istoric şi examen fizic 663

Tratamentul 663

Specialist în hipertensiune arterială 664

DEFINIŢIE

Hipertensiunea rezistentă este definită ca tensiunea arterială (TA) care rămâne necontrolată în ciuda utilizării a trei agenţi antihipertensivi. În mod ideal, unul dintre agenţi ar trebui să fie un diuretic şi toţi agenţii ar trebui să fie prescrişi la doze care oferă beneficii maxime sau aproape maxime. Pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă prezintă un risc ridicat de a avea cauze reversibile de hipertensiune arterială şi, prin urmare, pot beneficia de considerente diagnostice şi terapeutice speciale. Din punct de vedere istoric, definiţia hipertensiunii rezistente a impus utilizarea obligatorie a unui diuretic. Deşi un diuretic este, în general, util în maximizarea tratamentului antihipertensiv, un grup de pacienţi nu poate sau nu va folosi un diuretic din cauza efectelor adverse reale sau percepute. Astfel de pacienţi, dacă nu reuşesc regimurile cu mai multe medicamente, vor beneficia probabil de a fi identificaţi ca având hipertensiune arterială rezistentă, deoarece au, de asemenea, un risc crescut de a avea cauze reversibile de hipertensiune arterială.

Definiţia tradiţională a hipertensiunii rezistente a descris hipertensiunea necontrolată cu utilizarea a trei sau mai multe medicamente, implicaţia fiind că, dacă tensiunea arterială

este controlată, indiferent de numărul de medicamente necesare, atunci hipertensiunea rezistentă este exclusă. O astfel de interpretare nu reflectă gradul de rezistenţă la medicamente în rândul pacienţilor cu hipertensiune arterială controlată. Pacienţii care necesită patru, cinci sau şase medicamente antihipertensive sunt în mod clar rezistenţi la tratament şi au o probabilitate crescută de a avea cauze potenţial reversibile de hipertensiune arterială. Cu definiţia actuală, pacienţii care necesită mai mult de trei agenţi antihipertensivi, chiar dacă TA este controlată, sunt consideraţi a avea hipertensiune arterială rezistentă şi merită o evaluare diagnostică agresivă.

PREVALENTA

Prevalenţa hipertensiunii rezistente este necunoscută deoarece determinarea cu exactitate a procentului de pacienţi a căror TA nu poate fi controlată cu trei agenţi ar necesita un studiu de titrare forţată a unei cohorte mari de hipertensivi. Cu toate acestea, rezistenţa la terapia antihipertensivă este în mod clar comună, aşa cum indică analizele transversale şi studiile clinice. În cel mai recent studiu naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei (NHANES 1999-2000), doar 53% dintre persoanele tratate pentru hipertensiune arterială au fost controlate la <140/90 mm Hg.1 Rata de control la persoanele tratate cu vârsta de 60 de ani sau mai mult a fost de doar 44%. Într-o evaluare transversală a pacienţilor cu asistenţă medicală primară din Germania, rata de control la persoanele obeze (IMC > 30 kg/m2) care au primit tratament pentru TA mare a fost <20% atât la bărbaţi, cât şi la femei.2 O evaluare similară a pacienţilor diabetici din Statele Unite a constatat că doar 23% dintre pacienţii afro-americani şi 31% dintre pacienţii caucazieni au fost controlaţi, în ciuda faptului că li s-a prescris o medie de <1,70/80 mm şi Hg/80. 2.2 medicamente antihipertensive, respectiv.3

Studiile contemporane privind rezultatele hipertensiunii pot oferi cea mai bună estimare a prevalenţei hipertensiunii rezistente. În aceste studii, medicamentele sunt furnizate de obicei gratuit subiecţilor, aderenţa este monitorizată, iar protocoalele impun titrarea continuă dacă TA rămâne peste obiectiv. Aceste studii subestimează probabil adevărata prevalenţă a hipertensiunii rezistente, deoarece pacienţii cu rezistenţă cunoscută la medicamente sunt în general excluşi de la înscriere. Chiar şi cu această limitare, aceste studii demonstrează că hipertensiunea rezistentă este frecventă.

Studiul Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) poate fi cel mai relevant în estimarea prevalenţei hipertensiunii rezistente în Statele Unite, deoarece este cel mai mare studiu cu rezultate până în prezent, care a înrolat peste 42.000 de subiecţi şi este divers din punct de vedere etnic, 35% dintre subiecţi fiind afro-americani sau afro-americani44. Cu vârsta de 55 de ani sau peste au fost randomizaţi la clortalidonă 12,5 până la 25 mg, amlodipină 2,5 până la 10 mg, lisinopril 10 până la 40 mg sau doxazozină 2 până la 8 mg pe zi, cu agenţi suplimentari din alte clase adăugate după cum este necesar dacă TA a rămas > 140/90 mm Hg. După 5 ani de urmărire, 34% dintre subiecţi au rămas necontrolaţi cu o utilizare medie a 2 medicamente antihipertensive şi aproximativ 27% dintre subiecţi au primit 3 sau mai multe medicamente.

În ALLHAT, aproximativ 8% dintre subiecţi li s-au prescris patru sau mai multe medicamente.5 Acest procent, adăugat la procentul de subiecţi care au rămas necontrolaţi la trei medicamente, ar trebui să aproximeze prevalenţa subiecţilor rezistenţi în ALLHAT (nu ar include subiecţii necontrolaţi la mai puţin de trei medicamente care ar fi avut nevoie de patru sau mai multe medicamente). Această cifră combinată nu este încă disponibilă din datele publicate ALLHAT. Dacă o treime dintre subiecţii care iau trei medicamente nu ar fi niciodată controlaţi (aceeaşi rată obţinută în general), acest procent adăugat la subiecţii cu patru sau mai multe medicamente ar fi de aproximativ 15% din întreaga cohortă. O prevalenţă de 15% a hipertensiunii arteriale rezistente este probabil o subestimare în raport cu pacienţii hipertensivi de vârstă similară, deoarece subiecţii cu hipertensiune arterială rezistentă cunoscută (adică, necontrolaţi cu mai mult de două medicamente antihipertensive) au fost excluşi din ALLHAT.

Deşi procentul de pacienţi cu hipertensiune arterială rezistentă (pe baza necesităţii a patru sau mai multe medicamente) nu poate fi determinat din datele publicate, alte studii clinice sunt în concordanţă cu ALLHAT în demonstrarea unui grad ridicat de hipertensiune arterială necontrolată în ciuda utilizării regimurilor multimedicamente. În studiul Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE), persoanele hipertensive în vârstă de cel puţin 55 de ani şi cu 1 factor de risc cardiovascular, altul decât hipertensiunea arterială, au fost randomizate la verapamil cu debut controlat, cu eliberare prelungită sau atenolol sau hidroclorotiazidă. La sfârşitul studiului, 33% dintre subiecţi au rămas necontrolaţi (<140/90 mm Hg), 18% dintre subiecţi fiind pe trei sau mai multe medicamente. În studiul Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE), persoanele hipertensive în vârstă de cel puţin 50 de ani cu multipli factori de risc cardiovascular au fost randomizate să primească valsartan sau amlodipină cu hidroclorotiazidă şi alţi agenţi adăugaţi pentru a scădea TA la <140/90 mm Hg7. Dintre cei 15% dintre subiecţii care au primit 3 sau mai multe medicamente, TA a rămas crescută la 61%.

Aceste studii transversale şi de rezultat sugerează că rezistenţa la regimurile antihipertensive multimedicamente nu este neobişnuită. Extrapolarea rezultatelor ALLHAT sugerează că cel puţin 15% dintre persoanele în vârstă hipertensive pot avea hipertensiune arterială rezistentă. O analiză ulterioară a bazei de date ALLHAT va permite o estimare mai definitivă a prevalenţei hipertensiunii rezistente în Statele Unite.

PROGNOZĂ

Rezultatul pe termen lung al pacienţilor cu hipertensiune arterială rezistentă în comparaţie cu pacienţii cu hipertensiune arterială mai uşor de controlat nu a fost evaluat. Probabil că riscul cardiovascular este crescut, având în vedere că pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă au adesea un istoric de lungă durată de hipertensiune severă şi s-a demonstrat că riscul este direct legat de TA. În plus, pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă au o prevalenţă ridicată a afecţiunilor concomitente (diabet zaharat, apnee în somn, disfuncţie endotelială, hipertrofie ventriculară stângă, boală cronică de rinichi) care contribuie la evoluţia bolilor cardiovasculare.

CARACTERISTICILE PACIENTULUI

Hipertensiunea rezistentă la tratament se datorează, în general, TA sistolică persistentă ridicată. În ALLHAT, TA sistolică a rămas crescută la 3 ani la 36% dintre subiecţi, în timp ce TA diastolică a rămas crescută doar la 10%.5 În mod similar, în studiul VALUE, TA sistolică la 30 de luni de urmărire a rămas crescută la 38% dintre subiecţi, în timp ce TA diastolică a fost necontrolată numai în anii de tratament cu CONVINCE, 10%. a fost >140 mm Hg la 30% dintre subiecţi, comparativ cu 10% dintre subiecţii la care TA diastolică a fost >90 mm Hg.6

Vârsta înaintată este unul dintre cei mai puternici predictori ai controlului slab al tensiunii arteriale. În NHANES III, cel mai mare risc relativ de hipertensiune arterială necontrolată, care include hipertensiunea netratată şi insuficient tratată, precum şi hipertensiunea rezistentă, a fost la cei 65 de ani sau mai în vârstă.1 Dintre persoanele tratate, TA a fost controlată la 65% dintre cei 25 până la 44 de ani, 52% dintre cei 45 până la 634 de ani sau mai mari. În studiul Framingham Heart Study, analiza transversală a indicat că creşterea vârstei a fost asociată semnificativ cu TA sistolică necontrolată.8 Într-o observaţie prospectivă, cei cu vârsta de 55 de ani sau mai mari aveau doar două treimi mai probabil să aibă TA controlată decât subiecţii cu vârsta mai mică de 55 de ani.9 În ALLHAT, vârsta mai înaintată a prezis, de asemenea, lipsa controlului TA. La participanţii cu vârsta cuprinsă între 55 şi 59 de ani, rata de control pentru TA sistolică a fost de 62%, în timp ce la cei cu vârsta de 80 de ani sau mai mult, ratele de control au fost mai mici de 50%.5

În general, cu cât hipertensiunea arterială este mai severă, cu atât sunt necesare mai multe medicamente pentru a atinge în mod eficient obiectivul BP. În studiul Framingham Heart Study, participanţii cu TA sistolice >160 mm Hg au fost de două ori mai probabil să rămână necontrolaţi decât cei cu TA sistolice între 140 şi 159 mm Hg.9 De asemenea, în ALLHAT, nivelurile iniţiale mai ridicate ale TA sistolice au fost puternic asociate cu o probabilitate mai mică de atingere a TA5.

Alte caracteristici ale pacientului asociate cu hipertensiunea rezistentă includ obezitatea, diabetul, boala cronică de rinichi, rasa neagră, sexul feminin şi prezenţa hipertrofiei ventriculare stângi (LVH). Atât în studiile transversale, cât şi în studiile de tratament, obezitatea este asociată cu utilizarea unui număr crescut de medicamente antihipertensive şi cu o probabilitate crescută de a nu atinge niciodată controlul TA. Studiile clinice indică faptul că diabeticii sunt mai rezistenţi la tratamentul antihipertensiv decât cei nediabetici, necesitând mai multe medicamente pentru a obţine acelaşi nivel de reducere a TA. În general, pe măsură ce funcţia renală scade, sunt necesare mai multe medicamente antihipertensive şi atingerea obiectivului BP devine progresiv mai puţin probabilă. Rasa neagră şi sexul feminin sunt, de asemenea, asociate cu o rezistenţă crescută la tratament. În ALLHAT, ratele de control al TA au fost cele mai bune la bărbaţii non-negri (70%) şi cele mai slabe la femeile de culoare (59%).5 Prezenţa LVH prezice, de asemenea, dificultăţi în atingerea controlului TA, dar nu se ştie dacă LVH reflectă doar hipertensiune arterială mai severă sau are un efect independent asupra rezistenţei la tratament. În plus, au fost observate diferenţe regionale în controlul TA. În cadrul ALLHAT, ratele de control au fost

mai slabe la participanţii care trăiesc în sud-estul Statelor Unite.5 Motivul acestui efect regional este necunoscut, dar nu s-a datorat utilizării mai puţine medicamente.

GENETICA

Deoarece hipertensiunea rezistentă reprezintă un fenotip extrem al unei tulburări mult mai frecvente, se pare că cauzele genetice pot fi mai răspândite decât în populaţia generală hipertensivă, dar au fost efectuate puţine screening-uri genetice ale acestui subgrup cu risc ridicat. Într-o evaluare, persoanele finlandeze cu hipertensiune arterială rezistentă la tratament au fost testate pentru mutaţii în canalul epitelial de sodiu (ENaC).10 Astfel de mutaţii pot provoca activarea constitutivă a ENaC, ducând la sindromul Liddle, caracterizat prin retenţie inadecvată de sodiu şi lichid, care ar fi de aşteptat să suprime atât renina, cât şi aldosteronul. Variantele genetice ale subunităţilor ENaC au fost semnificativ mai frecvente la subiecţii finlandezi cu hipertensiune arterială rezistentă în comparaţie cu martorii normotensivi, dar prezenţa variantelor nu a fost legată de nivelurile de renină sau aldosteron. Astfel, nu a fost evident că prevalenţa mai mare a variantelor genetice a avut un efect fiziologic semnificativ.

Variantele alele ale CYP3A5, o enzimă care catalizează metabolizarea cortizolului şi a corticosteronului, au fost legate de niveluri mai ridicate ale TA la afro-americani. Într-o analiză de subgrup a unei evaluări mai mari, prezenţa alelei CYP3A5*1 a fost asociată cu hipertensiunea rezistentă la tratament la subiecţii de culoare.11 Deşi studiul este mic, este provocator în sugerarea unei posibile cauze genetice a hipertensiunii rezistente şi susţine screening-uri genetice mai ample ale pacienţilor similari.

ADERENTA

Neaderarea este o cauză importantă a hipertensiunii arteriale necontrolate, care este diferită de hipertensiunea rezistentă. Diagnosticul de hipertensiune arterială rezistentă necesită demonstrarea eşecului unui regim de trei medicamente care este luat corect. În populaţiile hipertensive generale, neaderarea la terapiile antihipertensive prescrise poate depăşi 60% pe parcursul mai multor ani de urmărire.12 Regimurile cu mai multe medicamente, regimurile de dozare complicate şi modificările frecvente ale medicamentelor înrăutăţesc aderenţa.13

Deşi neaderarea este o cauză frecventă a lipsei răspunsului TA în populaţia generală hipertensivă, este probabil să fie mai puţin frecventă la cei care sunt consultaţi şi îşi ţin întâlnirile la specialişti. Într-o analiză a pacienţilor consultaţi şi consultaţi de specialiştii în hipertensiune arterială de la Rush University Medical Center, anchetatorii au estimat că lipsa controlului tensiunii arteriale a fost atribuită neaderentei la medicamente doar 16% din timp.14 Acest lucru sugerează că majoritatea pacienţilor neaderenţi sunt recunoscuţi în mod eficient de medicii primari înainte de trimitere sau că pacienţii neaderenţi refuză trimiterea hipertensiunii sau ambii controlaţi pentru hipertensiune arterială.

În cele din urmă, neaderarea poate fi confirmată doar prin auto-raportul pacientului. Prin urmare, stabilirea şi menţinerea unui raport bun cu pacientul este esenţială. Respectarea

trebuie discutată într-un mod neamenințător, acordându-se o atenție deosebită costurilor din buzunar, regimurilor de dozare și posibilelor efecte adverse. Aportul membrilor familiei, în prezența pacientului, ar trebui încurajat. Neaderarea poate fi suspectată la pacienții care nu sunt familiarizați cronic cu medicamentele prescrise sau cu schemele de dozare sau la care efectele adverse anticipate sunt absente sau ambele.

EFECT PALĂ ALBĂ

Efectele semnificative de haină albă (nivel crescut de la cabinet, dar valorile TA în ambulatorie normale sau semnificativ reduse) sunt probabil la fel de frecvente la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă ca și la cei cu hipertensiune arterială mai ușor de controlat, cu o prevalență de 20% până la 30%.15,16 Ca și în populațiile hipertensive generale, pacienții cu hipertensiune clinică rezistentă, dar cu TA ambulatorie mai scăzute, sunt probabil la un nivel mai scăzut de TA ambulatorie de complicații cardiace17. Nu se știe în ce măsură medicamentele antihipertensive pot fi retrase de la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă la „blat alb" și niveluri scăzute ale TA în ambulatoriu.

Efectele hainei albe trebuie suspectate la pacienții cu niveluri persistente ridicate ale TA, măsurate în clinică, dar cu niveluri mult mai scăzute atunci când sunt măsurate în afara clinicii (acasă sau serviciu); la pacienții cu niveluri ridicate ale TA măsurate în clinică, dar simptome de TA scăzută, în special simptome ortostatice; și la pacienții cu hipertensiune clinică susținută, dar absența dovezilor de afectare a organelor țintă (LVH, retinopatie, boală cronică de rinichi). În astfel de cazuri, este indicată monitorizarea ambulatorie de 24 de ore pentru a evalua un efect semnificativ al stratului alb. Dacă sunt prezente, trebuie să se bazeze pe măsurătorile TA în afara clinicii pentru a ghida terapia.

SODIUL ALIMENTAR

Pe o bază de populație, ingestia ridicată de sare din dietă este legată de creșterea nivelului TA.18 La persoanele hipertensive, s-a demonstrat că ingestia ridicată de sare reduce beneficiul antihipertensiv al terapiei farmacologice.19 Studiile privind restricția alimentară de sare demonstrează reduceri ale TA sistolică la persoanele hipertensive sensibile la sare de până la 5-20 mm2, reduceri ale TA de până la 5 până la 20 mm2. subgrupurile, cum ar fi afro-americani, vârstnici, obezi și pacienți cu boală cronică de rinichi, tind să fie mai mari decât în populația generală hipertensivă, unde efectele tratamentului ale reducerii sodiului alimentar sunt în general în intervalul de 2 până la 8 mm Hg în TA sistolică. Beneficiul restricției alimentare de sare nu a fost evaluat în mod specific la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă, dar beneficiul a fost descris la subiecții hipertensivi necontrolați cu un inhibitor ECA sau un inhibitor ECA în asociere cu un diuretic.22,23 În consecință, restricția alimentară de sare, în mod ideal la <100 mEq de sodiu/24 de ore, ar trebui recomandată tuturor pacienților cu hipertensiune arterială rezistentă.

OBEZITATEA

Obezitatea este asociată cu hipertensiunea arterială mai severă, necesitatea unui număr crescut de medicamente antihipertensive și probabilitatea crescută de a nu atinge niciodată

controlul tensiunii arteriale.2,5 Mecanismele hipertensiunii induse de obezitate sunt complexe şi nu sunt complet elucidate, dar includ afectarea excreţiei de sodiu, creşterea activării simpatice şi stimularea sistemului renină-angiotensină nu a fost benefică pentru reducerea greutăţii. evaluat în mod specific la persoanele cu hipertensiune arterială rezistentă. Într-o revizuire a studiilor de scădere în greutate pe termen lung, o scădere în greutate de 10 kg a fost asociată cu o reducere de 6 mm Hg a TA sistolică şi o reducere de 5 mm Hg a TA diastolică.

ALCOOL

Ingestia abundentă de alcool este asociată cu un risc semnificativ crescut de a avea hipertensiune arterială necontrolată prin tratament. Într-o analiză transversală a adulţilor chinezi, ingerarea mai mult de 30 de băuturi pe săptămână a crescut riscul de a avea hipertensiune arterială cu 12% până la 14%.26 Într-o clinică finlandeză de hipertensiune arterială, pacienţii cu niveluri crescute de y-glutamiltransferază (GGT), un marker al ingestiei intense de alcool, au fost mult mai puţin probabil să-şi controleze TA în timpul unui nivel de GGT de 2 ani, comparativ cu pacienţii normali. În mod prospectiv, încetarea consumului intens de alcool de către un grup mic de pacienţi a redus TA sistolică ambulatorie de 24 de ore cu 7,2 mm Hg şi TA diastolică cu 6,6 mm Hg, reducând în acelaşi timp prevalenţa hipertensiunii de la 42% la 12%. Ingestia ar trebui să fie limitată la 1 oz de alcool pe zi (24 oz de bere, 10 oz de vin sau 2 oz de lichior 100-proof).

SUBSTANŢE EXOGENE

Substanţele farmacologice care pot înrăutăţi controlul TA includ analgezice non-narcotice, glucocorticoizi, stimulente, simpatomimetice şi contraceptive orale (Tabelul 36-1). Efectele acestor substanţe asupra tensiunii arteriale variază foarte mult de la indivizi, majoritatea persoanelor fiind capabile să le tolereze fără o creştere minimă sau fără creştere a TA. Unii indivizi, totuşi, pot fi deosebit de sensibili la agenţi specifici, astfel încât retragerea ar trebui încercată dacă este posibil.

Utilizarea cronică a analgezicelor non-narcotice, inclusiv aspirina, acetaminofenul şi agenţii antiinflamatori nesteroidieni (AINS) creşte riscul de a dezvolta hipertensiune arterială. Meta-analizele efectelor AINS au indicat creşteri medii ale presiunii arteriale medii de aproximativ 5,0 mm Hg.31 AINS pot antagoniza efectele tratamentului antihipertensiv, în special inhibitorii ECA, ARA şi P-blocantele. întindere.34,35

Tabelul 36-1 Substanţe exogene care pot contribui la dezvoltarea hipertensiunii arteriale rezistente

Sare alimentară

Analgezice non-narcotice

Agenţi antiinflamatori nesteroidieni inclusiv selectivi

inhibitori de COX-2

Acetaminofen

Alcool

Stimulante (metilfenidat, dexmetilfenidat, dextroamfetamina, amfetamina, metamfetamina)

Agenţi simpatomimetici (decongestionante, pastile de slăbit,

cocaina, cofeina)

Contraceptive orale

Ciclosporină Eritropoietina Lemn dulce

Deşi efectul mediu asupra TA al analgezicelor non-narcotice este modest, efectele pot fi mult mai pronunţate la unii indivizi. La persoanele sensibile, pot apărea creşteri semnificative ale TA, retenţie de lichide sau insuficienţă renală acută. Pacienţii vârstnici, diabetici şi pacienţii cu boală cronică de rinichi prezintă un risc crescut de a manifesta aceste efecte adverse. În consecinţă, la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă, analgezicele non-narcotice trebuie reduse sau chiar retrase, dacă este posibil din punct de vedere clinic.

Stimulantele asemănătoare amfetaminei, cum ar fi metilfenidatul sau dextroamfetamina, pot creşte TA sau înrăutăţi controlul TA sau ambele. Glucocorticoizii cresc TA prin cauzarea retenţiei de sodiu şi lichide. Simpatomimeticele, cum ar fi anumite decongestionante sau pastile de slabit, pot creste TA. Contraceptivele orale au, în general, efecte modeste asupra TA, dar pot apărea creşteri mari la unii indivizi. Ciclosporina şi eritropoietina determină creşteri previzibile ale TA. Controlul se poate înrăutăţi cu oricare dintre aceşti agenţi, aşa că BP trebuie monitorizată îndeaproape în timpul utilizării lor. La pacienţii cu hipertensiune arterială slab controlată, administrarea acestor agenţi trebuie întreruptă sau redusă, dacă este posibil, doza.

HIPERTENSIUNE SECUNDARĂ

Cele mai frecvente cauze secundare ale hipertensiunii arteriale rezistente sunt apneea obstructivă în somn, hiperaldosteronismul, boala parenchimoasă renală şi stenoza arterei renale (Tabelul 36-2). Prevalenţa cauzelor secundare ale hipertensiunii arteriale creşte odată cu înaintarea în vârstă, în mare parte din cauza prevalenţei crescânde a apneei în somn, a bolii cronice de rinichi şi a stenozei arterei renale.36 Apneea obstructivă în somn este deosebit de frecventă la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă, cu o prevalenţă de peste 80%. hipertensiune arterială.38

APNEE OBSTRUCTIVA DE SOMMN

Apneea în somn netratată este puternic asociată cu un risc crescut de a avea TA mare, iar apneea în somn creşte riscul de a deveni hipertensiv.39,40 Apneea în somn este mai severă la pacienţii cu hipertensiune arterială necontrolată faţă de cei cu un bun control al TA41.

apnee.42

Apneea obstructivă în somn este deosebit de frecventă la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă. Într-un studiu prospectiv pe 41 de pacienţi trimişi pentru evaluarea hipertensiunii arteriale slab controlate,

Tabelul 36-2 Cauze secundare ale hipertensiunii arteriale rezistente

Apnee obstructivă de somn

Hiperaldosteronism

Boala parenchimului renal

Stenoza arterei renale Boala Cushing Feocromocitom

S-a constatat că 83% au apnee în somn nebănuită, cu un indice de apnee/hipopnee de >10 evenimente pe oră determinat în timpul evaluării somnului peste noapte.37 Aproape toţi bărbaţii au avut apnee în somn, cu o prevalenţă de 96% faţă de 65% dintre femei. Acest lucru contrastează cu o prevalenţă a apneei în somn de 24% la bărbaţii de vârstă mijlocie neselectaţi şi 9% la femeile de vârstă mijlocie, pe baza unui indice de apnee/hipopnee de >5,43.

Mecanismele prin care apneea în somn poate contribui la rezistenţa la tratamentul antihipertensiv nu sunt pe deplin elucidate. Cel mai bine documentat mecanism fiziopatologic până în prezent este că apneea în somn induce hipoxemie intermitentă, care, la rândul său, stimulează creşteri susţinute ale debitului simpatic, care creşte TA prin creşterea rezistenţei vasculare şi a debitului cardiac.44,45 Studiile preliminare din laboratorul nostru au legat riscul de apnee în somn de hiperaldosteronismul.

Efectele BP ale tratării apneei de somn cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă nu au fost evaluate pe larg. Într-un studiu mic, necontrolat, 2 luni de utilizare a CPAP la 11 pacienţi cu hipertensiune arterială necontrolată a redus TA sistolică de 24 de ore cu 11 mm Hg şi TA diastolică cu 5 mm Hg. În acest studiu, aderenţa la CPAP a fost în medie de numai 4 ore pe noapte.47 Deşi aceste rezultate sunt provocatoare, studiile randomizate ale CPAP la pacienţii cu hipertensiune arterială necontrolată sunt necesare pentru a elucida beneficiul antihipertensiv.

HIPERALDOSTERONISM

Studiile prospective indică faptul că prevalenţa aldosteronismului primar creşte odată cu agravarea severităţii hipertensiunii subiacente. Într-unul dintre cele mai mari studii, peste 600 de persoane au fost evaluate pentru hiperaldosteronism.48 Severitatea hipertensiunii arteriale a fost determinată după întreruperea tratamentului antihipertensiv. Prevalenţa aldosteronismului primar a fost de 6% în ansamblu şi a fost legată pozitiv de severitatea de bază a hipertensiunii arteriale. La pacienţii cu hipertensiune arterială în stadiul 1 (<160/100 mm Hg), prevalenţa aldosteronismului primar (2%) nu a fost diferită de cea la subiecţii de control normotensivi. La pacienţii cu TA între 160 şi 179/100 şi 109 mm Hg,

prevalenţa aldosteronismului primar a fost de 8%, iar la cei cu TA >180/110 mm Hg, prevalenţa a fost de 13%.

Mai multe studii au fost consistente în diagnosticarea aldosteronismului primar la aproximativ 20% dintre pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă (Fig. 36-1). În propriul nostru studiu de la Universitatea din Alabama din Birmingham, am evaluat 90 de subiecţi consecutivi cu hipertensiune arterială necontrolată, în ciuda utilizării în medie a 4 medicamente.38 Pe baza activităţii suprimate a reninei şi a excreţiei urinare ridicate de aldosteron de 24 de ore în cazul unei ingestii alimentare mari de sodiu, 20% dintre aceştia au fost diagnosticaţi cu aldosteronism primar. Aceste rezultate sunt similare cu cele raportate de investigatorii din Seattle, Washington şi Oslo, Norvegia, care au raportat o prevalenţă a aldosteronismului primar la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă de 17%, respectiv 23%49,50.

Motivul prevalenţei extrem de ridicate a excesului de aldosteron la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă rămâne necunoscut. Rapoartele referitoare la excreţia de aldosteron cu obezitatea şi apneea în somn pot leagă trei caracteristici comune

Figura 36-1 Prevalenţa aldosteronismului primar (AP) la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă, aşa cum este raportată de trei laboratoare diferite.38,49,50.

a pacienţilor cu hipertensiune arterială rezistentă, dar mecanismele implicate nu au fost identificate.46

Toţi subiecţii cu hipertensiune arterială rezistentă trebuie testaţi pentru aldosteronismul primar, având în vedere prevalenţa sa ridicată. Deoarece marea majoritate a pacienţilor diagnosticaţi cu aldosteronism primar nu sunt hipokaliemici, nivelurile normale de potasiu seric nu ar trebui să excludă screening-ul.48 Screeningul se realizează cel mai bine prin măsurarea concentraţiei plasmatice de aldosteron şi renină de dimineaţă sau a activităţii reninei plasmatice. Cu excepţia antagoniştilor receptorilor mineralocorticoizi, medicamentele antihipertensive nu trebuie întrerupte la screening-ul iniţial, deoarece diferitele clase de agenţi tind fie să crească nivelurile de renină, fie să suprime nivelurile de aldosteron, astfel încât nivelurile scăzute de renină şi nivelurile ridicate de aldosteron în cadrul tratamentului în curs de desfăşurare cresc suspiciunea de nivel de aldosteron sub presiune (<101 mA/m) Activitatea reninei (<1,0 mg/ml/min) şi un aldosteron plasmatic ridicat >15 ng/dL sunt suspecte, dar nu sunt diagnostice pentru aldosteronismul primar şi trebuie urmărite de un clinician cu experienţă în tratarea hiperaldosteronismului (vezi capitolul 32). Hiperaldosteronismul răspunde în general bine la tratament, fie cu utilizarea de antagonişti mineralocorticoizi, fie cu rezecţia chirurgicală a unui adenom producător de aldosteron.

BOALA PARENCHIMALA RENALĂ

Boala cronică de rinichi este o cauză comună sau o complicaţie, sau ambele, a hipertensiunii arteriale rezistente. Pacienţii cu insuficienţă renală au adesea hipertensiune arterială dependentă de volum, secundară retenţiei excesive de sodiu şi lichide. Creşterea creatininei serice sugerează o insuficienţă renală subiacentă, dar nivelurile de creatinine pot fi înşelătoare, fiind normale la multe persoane cu pierdere semnificativă a funcţiei renale. Acest lucru este valabil mai ales la persoanele în vârstă. La toţi pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă, funcţia renală trebuie evaluată prin estimarea ratei de filtrare glomerulară sau prin calculul clearance-ului creatininei.52 La pacienţii hipertensivi cu boală renală cronică, restricţia aportului de sare din dietă este deosebit de importantă. În plus, astfel de pacienţi vor necesita aproape întotdeauna utilizarea de diuretice, frecvent diuretice de ansă, pentru a controla TA şi pentru a gestiona echilibrul fluidelor şi electrolitice. Inhibitorii ECA sau ARA ar trebui prescrişi preferenţial în încercarea de a încetini declinul funcţional renal continuu (vezi capitolul 35).

STENOZA DE ARTEREA RENALĂ

Stenoza arterei renale este frecventă la pacienţii cu hipertensiune arterială cu o prevalenţă de 20% în momentul angiografiei coronariene.53 Necunoscut însă este procentul acestor leziuni care sunt relevante clinic în ceea ce priveşte producerea hipertensiunii renovasculare. De asemenea, necunoscută este prevalenţa leziunilor stenotice renale semnificative clinic la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă, deşi este, fără îndoială, substanţial mai mare decât la pacienţii cu hipertensiune arterială mai uşor de controlat. Prevalenţa stenozei arterei renale creşte odată cu vârsta şi în prezenţa bolii arteriale aortice sau periferice sau ambele.

Peste 90% din leziunile arterelor renale sunt de origine aterosclerotică. Indicii pentru diagnosticul stenozei arterei renale aterosclerotice includ vârsta înaintată; boala aterosclerotică cunoscută, în special boala arterială periferică; insuficienţă renală inexplicabilă; şi antecedente de edem pulmonar rapid. Mai puţin de 10% din leziuni au etiologie fibromusculară. Acestea se dezvoltă cel mai frecvent la femeile cu vârsta sub 50 de ani.

Screeningul neinvaziv pentru stenoza arterei renale poate fi dificil. Ecografia duplex şi angiografia prin rezonanţă magnetică au caracteristici bune de testare în studiile publicate, dar valoarea predictivă reală variază în funcţie de experienţa instituţională. Studiile echivoce sau chiar negative la pacienţii la care există un nivel ridicat de suspiciune pot justifica repetarea imagistică cu o modalitate diferită.

Angioplastia leziunilor fibromusculare beneficiază aproape întotdeauna şi adesea vindecă hipertensiunea asociată şi, prin urmare, este tratamentul de elecţie recomandat. Ratele de restenoză pot depăşi însă 20% după 1 an54. În schimb, există o controversă considerabilă cu privire la tratamentul medical versus endovascular al leziunilor aterosclerotice. La pacienţii cu TA controlată, beneficiul relativ al terapiei medicale intensive faţă de angioplastia cu stenting nu a fost clar stabilit. O astfel de clarificare lipseşte şi la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă, dar având în vedere riscurile cardiovasculare cunoscute

ale hipertensiunii arteriale slab controlate, o recomandare generală în favoarea revascularizării pare adecvată (vezi capitolul 33).

ISTORIE ŞI EXAMENUL FIZIC

Evaluarea pacientului cu hipertensiune arterială rezistentă ar trebui să se concentreze pe identificarea factorilor care contribuie la rezistenţa la tratament şi documentarea gradului de afectare a organului ţintă. La majoritatea pacienţilor, cauzele care contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale rezistente sunt multiple, inclusiv stilul de viaţă, utilizarea de substanţe exogene şi cauzele secundare ale hipertensiunii arteriale. Factorii potenţiali contributivi ar trebui examinaţi pentru istoric, examen fizic, evaluare biochimică şi imagistică radiografică, după caz.

O atenţie deosebită trebuie acordată utilizării unei tehnici bune de măsurare a TA, inclusiv ca pacientul să stea liniştit timp de 3 până la 5 minute înainte de a efectua valorile TA şi utilizarea manşetelor de dimensiuni corecte pentru a evita valorile fals ridicate. Tensiunile în decubit dorsal şi vertical trebuie măsurate la momentul iniţial şi în timpul urmăririi pentru a evita complicaţiile ortostatice. Monitorizarea ambulatorie a TA este adecvată pentru a detecta efectele semnificative ale stratului alb. Obţinerea unei colectări de urină de 24 de ore în timpul aportului alimentar normal al pacientului este recomandată deoarece ingestia alimentară de sodiu şi potasiu, clearance-ul creatininei, excreţia de proteine şi excreţia de aldosteron pot fi cuantificate.

TRATAMENT

Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente se bazează pe identificarea şi inversarea cauzelor contributive şi secundare, care sunt aproape întotdeauna multiple. Rareori un pacient prezintă o singură cauză subiacentă a hipertensiunii arteriale rezistente. Pe baza studiilor observaţionale, pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă sunt de obicei obezi şi sedentari, ingerează cantităţi excesive de sodiu şi au apnee în somn. Aceşti factori ar trebui anticipaţi şi abordaţi dacă sunt prezenti.

Pacienţii trebuie să fie întrebaţi cu privire la barierele care limitează aderenţa. Schimbările stilului de viaţă, inclusiv scăderea în greutate, restricţia alimentară de sare şi exerciţiile fizice regulate trebuie încurajate şi subliniate în mod regulat în timpul urmăririi. Dacă este posibil din punct de vedere clinic, trebuie încercată retragerea substanţelor exogene care pot interfera cu tratamentul farmacologic. Apneea în somn trebuie evaluată prin monitorizare polisomnografică şi tratată dacă este prezentă.

Terapia farmacologică necesită utilizarea unor regimuri multimedicamente eficiente. Combinaţia dintre un inhibitor ECA sau BRA, un blocant al canalelor de calciu şi un diuretic tiazidic este în general eficientă şi bine tolerată. Se poate realiza cu două pastile folosind combinaţii cu doze fixe.

Studiile privind eşecul regimurilor antihipertensive multidrog au arătat, în general, lipsa sau subutilizarea diureticelor.12,55,56 Majoritatea pacienţilor cu hipertensiune arterială

rezistentă au retenţie inadecvată de sodiu şi lichide, astfel încât utilizarea diureticelor este esenţială pentru scăderea tensiunii arteriale. La majoritatea pacienţilor, utilizarea unui tiazidic cu acţiune prelungită sau a unui diuretic de tip tiazidic va fi cea mai eficientă. La pacienţii cu insuficienţă renală subiacentă (clearance-ul creatininei <60 ml/min), diureticele de ansă pot fi necesare pentru un control eficient al volumului. Furosemidul are o acţiune relativ scurtă şi va necesita o doză de cel puţin două ori pe zi. Alternativ, pot fi utilizate diuretice de ansă cu o durată mai lungă de acţiune, cum ar fi torsemidul sau bumetanida.

Studiile clinice indică faptul că antagoniştii receptorilor mineralocorticoizi pot oferi o reducere suplimentară semnificativă a TA atunci când sunt utilizaţi la pacienţii cu TA necontrolată în regimuri multimedicamente. Într-o evaluare deschisă, spironolactonă 12,5 până la 50 mg pe zi a fost adăugată la regimurile care au inclus un diuretic şi un inhibitor ECA sau ARA la toţi pacienţii.57 La 6 luni de urmărire, TA a fost redusă cu încă 25 ± 20/12 ± 12 mm Hg (Fig. 36-2). Interesant este că reducerea TA indusă de spironolactonă a fost similară la pacienţii cu şi fără aldosteronism primar şi nu a fost legată de concentraţia plasmatică iniţială de aldosteron, nivelul de renină sau excreţia urinară de aldosteron de 24 de ore. Într-o experienţă similară, amilorida 2,5 mg pe zi adăugată la regimurile multimedicamentale la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă la renină scăzută a scăzut TA cu 31 ± 21/15 ± 11 mm Hg la 2 săptămâni de urmărire.50 S-au observat reduceri suplimentare ale TA la un subgrup de pacienţi la care amilorida a fost titrată zilnic la 5 mg.

Studiile menţionate anterior indică faptul că antagoniştii receptorilor mineralocorticoizi pot fi eficienţi ca agenţi aditivi la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă. În aceste studii, spironolactona şi amilorida au fost în general bine tolerate,

Figura 36-2 Reducerea indusă de spironolactonă a tensiunii arteriale sistolice (bare întunecate) şi diastolică (bare luminoase) la urmărirea la 6 săptămâni, 3 luni şi 6 luni la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă. (Din Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA: Eficacitatea spironolactonei cu doze mici la subiecţii cu hipertensiune rezistentă. Am J Hypertens 2003; 16: 925-30.)

deşi spironolactona a provocat sensibilitate a sânilor la aproximativ 10% dintre subiecţii de sex masculin.57 Hiperkaliemia cu sau fără insuficienţă renală acută este mai puţin frecventă, dar poate apărea cu blocarea receptorilor mineralocorticoizi şi, prin urmare, este indicată o monitorizare atentă. Riscul este crescut la pacienţii care primesc deja un inhibitor ECA sau ARA, sau ambele, şi la pacienţii cu boală renală cronică, inclusiv vârstnici şi diabetici.

Aderenţa este în general mai bună la pacienţii cărora li se administrează mai puţine pastile o dată pe zi. Cu toate acestea, o analiză transversală a controlului TA în ambulatoriu de 24 de ore a indicat că pacienţii care luau cel puţin unul dintre agenţii lor hipertensivi la culcare

aveau niveluri medii ale TA pe 24 de ore mai bune şi, în special, valori mai scăzute ale TA sistolică şi diastolică pe timp de noapte. dozarea medicamentelor nondiuretice pentru BP poate îmbunătăţi ratele de control la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă. Acest beneficiu, totuşi, ar trebui să fie reconciliat cu reduceri ale aderenţei care ar avea loc în mod inevitabil cu utilizarea unor regimuri de dozare mai puţin convenabile şi potenţial mai costisitoare.

SPECIALIST HIPERTENSIUNE

Studiile privind rezultatele clinice indică faptul că pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă beneficiază de trimiterea la un specialist în hipertensiune arterială.14 Într-o evaluare retrospectivă a pacienţilor trimişi la o clinică de hipertensiune arterială, TA a scăzut cu 18/9 mm Hg la un an de urmărire, iar ratele de control au crescut de la 26% la 55%. hipertensiunea arterială şi adaptarea terapiei farmacologice de către un expert serveşte la maximizarea controlului TA.

Referințe

Hajjar I, Kotchen TA: Tendinţe în prevalenţă, conştientizare, tratament şi control al hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. JAMA 2003;290:199-206.

Bramlage P, Pittrow D, Hans-Ulrich W, et al: Hipertensiunea la pacienţii supraponderali şi obezi de îngrijire primară este foarte răspândită şi slab controlată. Am J Hypertens 2004;17:904-10.

Riehle JF, Lackland DT, Okonofau EC, et al: Diferenţele etnice în tratamentul şi controlul hipertensiunii la pacienţii cu diabet. J Clin Hypertens 2005;7:445-54.

Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT: Rezultate majore la pacienţii hipertensivi cu risc ridicat randomizaţi la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: Tratament antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.

Cushman WC, Ford CE, Cutler JA şi colab.: Succesul şi predictorii controlului tensiunii arteriale în diverse setari nord-americane: Studiul antihipertensiv şi de scădere a lipidelor şi tratament pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). J Clin Hypertens 2002; 4:393-404.

Black HR, Elliott WJ, Grandits G şi colab. pentru Grupul de Cercetare CONVINCE: Rezultatele principale ale studiului privind investigarea cu debut controlat al verapamilului asupra punctelor finale cardiovasculare (CONVINCE). JAMA 2003;289:2073-82.

Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H şi colab. pentru studiul VALUE. Studiul VALUE: Tendinţele tensiunii arteriale pe termen lung la 13.449 de pacienţi cu hipertensiune arterială şi risc cardiovascular crescut. Am J Hypertens 2003;16:544-8.

Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al: Controlul diferenţial al tensiunii arteriale sistolice şi diastolice: Factori asociaţi cu lipsa controlului tensiunii arteriale în comunitate. Hipertensiune arterială 2000;36:594-9.

Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al: Tratamentul şi controlul hipertensiunii în comunitate: O analiză prospectivă. Hipertensiune arterială 2002;40:640-6.

Hannila-Handelberg T, Kontula K, Tikkanen I şi colab: Variante comune ale subunităţilor beta şi gamma ale canalului epitelial de sodiu şi relaţia lor cu nivelurile plasmatice de renină şi aldosteron în hipertensiunea esenţială. BMC Med Genet 2005;6:4.

Ho H, Pinto A, Hall SD şi colab: Asociere între genotipul CYP3A5 şi tensiunea arterială. Hipertensiune arterială 2005;45:294-8.

Caro JJ, Speckman JL, Salas M, et al: Efectul alegerii iniţiale a medicamentului asupra persistenţei cu terapia antihipertensivă: importanţa datelor de practică actuală. CMAJ 1999;160:41-6.

Yiannakopoulou ECh, Popadopulus JS, Cokkinos DV, et al: Aderarea la tratamentul antihipertensiv: un factor critic pentru controlul tensiunii arteriale. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12:243-9.

Garg JJP, Elliott WJ, Folker A şi colab. pentru Rush Hypertension Service: Hipertensiune rezistentă revizuită: O comparaţie a 2 cohorte universitare. Am J Hypertens 2005;18:619-26.

Brown MA, Buddle ML, Martin A: Este hipertensiunea rezistentă cu adevărat rezistentă? Am J Hypertens 2001;14:1263-9.

Hermida R, Ayala DE, Calvo C şi colab: Efectele timpului zilei de tratament asupra modelului de tensiune arterială ambulatorie a pacienţilor cu hipertensiune rezistentă. Hipertensiune arterială 2005;46[partea 2]:1-7.

Redon J, Campos C, Narciso ML şi colab: Valoarea prognostică a monitorizării ambulatorie a tensiunii arteriale în hipertensiunea refractară: un studiu prospectiv. Hipertensiune arterială 1998;31: 712-18.

Grupul Cooperativ INTERSALT. INTERSALT: Un studiu internaţional al excreţiei de electroliţi şi al tensiunii arteriale. Rezultate pentru excreţia urinară de sodiu şi potasiu pe 24 de ore. BMJ 1988; 297:319-28.

Luft FC, Weinberger MH: Revizuirea restricţiei de sare şi a răspunsului la medicamentele antihipertensive: Simpozion satelit privind antagoniştii de calciu. Hipertensiune arterială 1988;11:I229-32.

He FJ, MacGregor GA: Efectul reducerii modeste de sare pe termen lung asupra tensiunii arteriale. Baza de date Cochrane a revizuirilor sistematice Problema 1. Art. Nr.: CD004937. DOI: 10.1002/14651858.CD004937, 2004.

He FJ, Markandu ND, MacGregor GA: Reducerea modestă a sării scade tensiunea arterială în hipertensiunea sistolică izolată şi hipertensiunea combinată. Hipertensiune arterială 2005;46:66-70.

Wing LM, Arnolda LF, Harvey PJ şi colab.: Diuretic în doze mici şi/sau restricţie alimentară de sodiu atunci când tensiunea arterială este rezistentă la inhibitorul ECA. Blood Pres 1998;7:299-307.

Singer DR, Markandu ND, Sugden AL, et al: Restricţia sodiului la pacienţii hipertensivi trataţi cu un inhibitor al enzimei de conversie şi o tiazidă. Hypertension 1991;17:798-803.

Hall JE: Rinichiul, hipertensiunea şi obezitatea. Hipertensiune arterială 2003;41[partea 2]:625-33.

Aucott L, Poobalan A, Smith WCS şi colab: Efectele pierderii în greutate la persoanele supraponderale/obeze şi rezultatele hipertensiunii pe termen lung: o revizuire sistematică. hipertensiune arterială; 2005;45:1035-41.

Wildman RP, Gu D, Muntner P şi colab.: Subtipuri de consum de alcool şi hipertensiune la bărbaţii chinezi. J Hypertens 2005; 23:737-43.

Henningsen NC, Ohlsson O, Matiasson I, et al: Hipertensiune arterială, niveluri de gamma glutamil transpeptidază seric şi gradul de control al tensiunii arteriale la bărbaţi de vârstă mijlocie. Acta Med Scand 1980;207:245-51.

28 Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, et al: Effect of alcohol abstinente on blood pressure: Assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Hipertensiune arterială 1999; 33;653-7.

Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al: Utilizarea analgezice nonnarcotice şi riscul de hipertensiune la femeile din SUA. Hipertensiune arterială 2002;40:604-8.

Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC: Doza de analgezic non-narcotic şi riscul de hipertensiune arterială incidentă la femeile din SUA. Hipertensiune arterială 2005;46:500-7.

Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene afectează tensiunea arterială? Ann Intern Med 1994;121:289-300.

Radack K, Deck CC, Bloomfield SS: Ibuprofenul interferează cu eficacitatea medicamentelor antihipertensive: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al ibuprofenului în comparaţie cu acetaminofenul. Ann Intern Med 1987;107:628-35.

Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL şi colab.: Efectul indometacinei asupra scăderii tensiunii arteriale prin captopril şi losartan la pacienţii hipertensivi. Hipertensiune arterială 2000;36:461-5.

Whelton A, White WB, Bello AE, et al şi anchetatorii SUCCESS-VII: Efectele celecoxibului şi rofecoxibului asupra tensiunii arteriale şi edemului la pacienţii cu vârsta > 65 de ani cu hipertensiune arterială sistemică şi osteoartrita. Am J Cardiol 2002;90:959-63.

White WB, Kent J, Taylor A şi colab: Efectele celecoxibului asupra tensiunii arteriale ambulatorie la pacienţii hipertensivi la inhibitorii ECA. Hipertensiune arterială 2002;39:929-34.

Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH: Efectul vârstei asupra prevalenţei formelor secundare de hipertensiune arterială la 4429 de pacienţi trimişi consecutiv. J Hypertens 1994;12:609-15.

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A şi colab: Prevalența ridicată a apneei de somn nerecunoscute în hipertensiunea rezistentă la medicamente.

J Hypertens 2001;19:2271-7.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al: Prevalența ridicată a aldosteronismului primar printre subiecții alb-negru cu hipertensiune arterială rezistentă. Hipertensiune arterială 2002;40:892-6.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK şi colab. pentru Studiul Sănătăţii Inimii în Somn: Asociaţia respiraţiei tulburări de somn, apneea în somn şi hipertensiunea arterială într-un studiu amplu bazat pe comunitate. JAMA 2000;283:1829-36.

Peppard PE, Young T, Palta M, et al: Studiu prospectiv al asocierii dintre respiraţia tulburată de somn şi hipertensiune arterială. N Engl J Med 2000;342:1378-84.

Grote L, Hedner J, Peter JH: Tulburarea de respiraţie legată de somn este un factor de risc independent pentru hipertensiunea arterială necontrolată.

J Hypertens 2000;18:679-85.

Lavie P, Hoffstein V: Sindromul de apnee în somn: un posibil factor care contribuie la hipertensiunea rezistentă. Somn 2001; 24:721-5.

Young T, Palta M, Dempsey J, şi colab: The occurrence of sleep-disordered breathing between middle-age adult adult. N Engl J Med 1993;328:1230-5.

Somers VK, Dyken ME, Clary MP şi colab: Mecanismul neuronal simpatic în apneea obstructivă în somn. J Clin Invest 1995;96: 1897-1904.

Grassi FG, Facchini A, Trevano FQ şi colab: Activarea obstructivă a obezităţii dependentă de apneea în somn şi independentă. Hipertensiune arterială 2005;46:321-5.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al: Excreţia de aldosteron printre subiecţii cu hipertensiune arterială rezistentă şi simptome de apnee în somn. Chest 2004;125:112-7.

Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al: Hipertensiunea refractară şi apneea în somn: Efectul CPAP asupra tensiunii arteriale şi baroreflexului. Eur Respir J 2003;21:241-7.

Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, şi colab.: aldosteronism primar şi boala hipertensivă. Hipertensiune arterială 2003;42:161-5.

Gallay BJ, Ahmad S, Xu L şi colab.: Screening pentru aldosteronismul primar fără întreruperea medicamentelor hipertensive: raportul aldosteron-renină în plasmă. Am J Kidney Dis 2001;37: 699-705.

Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A şi colab.: Statutul scăzut de renină în hipertensiunea rezistentă la terapie: un indiciu pentru un tratament eficient. J Hypertens 2004;22:2217-26.

Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA: Validitatea raportului de activitate aldosteron-renină din plasmă la subiecţii alb-negru cu hipertensiune arterială rezistentă. Am J Hypertens 2005;18:805-12.

Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS: Ecuaţii de predicţie pentru a estima rata de filtrare glomerulară: o actualizare. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:785-92.

Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI şi colab.: Stenoza arterei renale: Prevalenţa şi factorii de risc asociaţi la pacienţii supuşi cateterismului cardiac de rutină. J Am Soc Nephrol 1992;2:1608-16.

Birrer M, Do DD, Mahler F şi colab.: Tratamentul displaziei fibromusculare a arterei renale cu angioplastie cu balon: un studiu prospectiv de urmărire. Eur J Endovasc Surg 2002;23:146-52.

Taler S, Textor SC, Augustine JE: Hipertensiune arterială rezistentă: compararea managementului hemodinamic cu îngrijirea de specialitate. Hipertensiune arterială 2002;39:982-8.

Vlase H, Panagopoulos G, Michelis MF: Eficacitatea furosemidului în hipertensiunea necontrolată la vârstnici: Rolul profilării reninei. Am J Hypertens 2003;16:187-93.

Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA: Eficacitatea spironolactonei cu doze mici la subiecţii cu hipertensiune arterială rezistentă. Am J Hypertens 2003;16:925-30.

Staessen JA, Thijs L, Fagard R, şi colab. pentru Hypertensiunea sistolica în Europa (Syst-Eur) Anchetatorii studiului: Predicţia riscului cardiovascular folosind tensiunea arterială convenţională vs ambulatorie la pacienţii în vârstă cu hipertensiune sistolica. JAMA 1999;282:539-46.

Kikuya M, Ohkubo T, Assayama K et al: Tensiunea arterială ambulatorie şi riscul de 10 ani de mortalitate cardiovasculară şi noncardiovasculară. Studiul Ohasama. Hipertensiune arterială 2005;45:240-5.

Bansal N, Tendler BE, White WB şi colab: Controlul tensiunii arteriale în clinica hipertensiunii. Am J Hypertens 2003;16:878-80.

Urgente hipertensive

Radhika Katakam şi Raymond R. Townsend

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere 666

Definiţii 666

Epidemiologie şi etiologie 666

Fiziopatologie 667

Evaluarea urgenţelor hipertensive 667

Managementul urgenţelor hipertensive 670

Avertismente la terapia în îngrijirea de urgenţă pentru hipertensiune arterială 676

Concluzia 676

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială afectează milioane de oameni din Statele Unite şi aproximativ un miliard de persoane din întreaga lume. Aproximativ 1% din cazurile predominante de hipertensiune arterială vor experimenta un nivel dramatic de creştere a tensiunii arteriale (TA), primind un diagnostic clinic de urgenţă sau criză hipertensivă. Este important să distingem acest lucru de urgenţa hipertensivă, unde valorile TA sunt mari, dar nu este

evident niciun efect asupra organului ţintă şi tratamentul, de obicei în ambulatoriu, se instituie pe parcursul zilelor în loc de minute până la ore ca în situaţia de urgenţă. O distincţie mai dificilă apare atunci când creşteri impresionante ale TA sunt prezente la pacienţii cu afectare anterioară a organului ţintă (de exemplu, la 1 an după un accident vascular cerebral anterior). Urgenţele hipertensive tind să apară mai frecvent la pacienţii cu hipertensiune arterială primară/esenţială diagnosticată anterior, care nu sunt aderenţi la tratament.2,3 Acest capitol discută definiţiile, epidemiologia, fiziopatologia, evaluarea şi managementul urgenţelor hipertensive, precum şi avertismente privind impactul complicaţiilor potenţiale asupra managementului.

DEFINIŢII

O urgenţă hipertensivă este definită ca o creştere critică a TA care are ca rezultat afectarea acută sau iminentă a organului ţintă. Diferenţierea între o urgenţă şi o „urgenţă" se bazează pe acest criteriu, nu pe măsura în care TA este crescută per se.4 Urgenţele hipertensive necesită, în general, o reducere rapidă a TA, de obicei cu medicamente parenterale administrate într-un cadru de spitalizare monitorizat continuu. Urgenţele hipertensive necesită, de asemenea, asistenţă medicală, dar TA poate fi scăzută în 24 până la 48 de ore, de obicei într-un cadru ambulatoriu urmărit cu atenţie. Rata de modificare a TA este deosebit de importantă în caz de urgenţă, deoarece creşterile de lungă durată ale TA sunt mai bine tolerate (şi de obicei constituie o „urgenţă") decât creşterea rapidă a nivelurilor TA (de la câteva zile la săptămâni). O creştere rapidă a TA poate contribui semnificativ la afectarea organelor ţintă într-o varietate de situaţii: pacientul anterior normotensiv (ca în eclampsie), pacientul cu un proces suprapus unei TA anterior bine controlate (cum ar fi o glomerulonefrită acută la un pacient cu funcţie renală stabilă şi controlul TA) şi pacientul care întrerupe aceste medicamente (în special împotriva activităţii sistemului nervos, adrenergic). [l-blocante sau a2-agonişti precum clonidina) şi prezintă o pierdere rapidă a controlului anterior al TA. Cele mai frecvente cauze şi manifestări ale urgenţei hipertensive sunt prezentate în Tabelul 37-1.

Hipertensiunea „malignă" şi hipertensiunea „accelerată" sunt termeni mai vechi utilizaţi pentru a descrie creşterile critice ale TA. Hipertensiunea malignă a fost definită de Volhard şi Fahr în 1914 ca o combinaţie de hipertensiune arterială severă, retinopatie cu edem papilar, insuficienţă renală, necroză fibrinoidă a arteriolelor renale şi un curs clinic fatal rapid progresiv. Definiţia a fost extinsă ulterior pentru a include hipertensiunea arterială severă însoţită de edem papilar (retinopatie de gradul IV, conform sistemului de clasificare Keith-Wagener-Barker) fără insuficienţă renală concomitentă. Creşterea severă a TA, marcată de obicei printr-o TA diastolică >140 mm Hg în prezenţa hemoragiilor şi exsudatelor retiniene, dar fără edem papilar (retinopatie Keith-Wagener-Barker de gradul III), a fost etichetată hipertensiune „accelerată".

EPIDEMIOLOGIE ŞI ETIOLOGIE

Incidenţa exactă a urgenţelor hipertensive în Statele Unite nu este cunoscută cu precizie, dar pare să varieze între diferitele subpopulaţii de pacienţi. Incidenţa urgenţelor

hipertensive este mai mare în rândul afro-americanilor şi vârstnicilor, apar mai des în populaţiile sărace, minoritare.6 Într-un studiu, urgenţele şi urgenţele hipertensive au reprezentat mai mult de o pătrime din vizitele la departamentul de urgenţă pe parcursul unui an de observaţie. În cadrul acestor manifestări de urgenţă sau de urgenţă hipertensive, aproximativ o pătrime s-a prezentat ca o urgenţă.7

Urgenţa hipertensivă poate apărea la orice vârstă. Poate afecta nou-născuţii cu hipoplazie congenitală a arterei renale, copiii cu glomerulonefrită acută, femeile tinere însărcinate cu eclampsie, pacienţii de vârstă mijlocie sau mai în vârstă cu neaderenţă la tratament sau persoanele în vârstă cu stenoză aterosclerotică a arterei renale. Astfel de persoane nu sunt de obicei obişnuite

Tabelul 37-1 Prezentări şi cauze ale hipertensiunii

Urgenţă

General

Creşterea bruscă a TA la pacienţii cu hipertensiune arterială cronică Ingestia de medicamente, în special de agenţi simpatomimetici (de exemplu, cocaină, amfetamine, clorhidrat de fenciclidină, dietilamida acidului lisergic, pastile de slăbit, antidepresive triciclice)

Retragerea de la agenţi antihipertensivi (de obicei agenţi cu acţiune centrală, cum ar fi clonidina şi antagoniştii Ş)

Ingestia de alimente care conţin tiramină, antidepresive triciclice sau alte simpatomimetice combinate cu terapia cu inhibitori de monoaminooxidază

Feocromocitom

Vasculita

Hiperactivitate autonomă în prezenţa lui Guillain-Barre sau a altor sindroame ale măduvei spinării

Cardiac

Infarct miocardic şi angină instabilă

Edem pulmonar acut

Disecţia aortică acută

Renal

Hipertensiunea renovasculară

Boala renală parenchimatoasă (cronică) cu creşterea creatininei

Sclerodermie criza renala, alte boli vasculare de colagen Glomerulonefrita acuta

Tumora secretoare de renină

Neurologic

Accident vascular cerebral, hemoragie intracerebrală, hemoragie subarahnoidiană

Leziuni la cap

Encefalopatie

Obstetrica/Ginecologic

Eclampsie

Postchirurgical

Grefa de bypass arterial post-coronar

Repararea arterei post-carotide

creşteri semnificative ale TA şi pot prezenta semne şi simptome de urgenţă hipertensivă la niveluri mult mai scăzute ale TA decât pacienţii cu hipertensiune arterială de lungă durată, slab controlată, care pot tolera creşterea severă a TA cu risc mai mic de afectare a organelor ţintă.8

Urgenţa hipertensivă este mai răspândită în rândul pacienţilor cu hipertensiune arterială secundară, în special hipertensiunea arterială datorată stenozei arterei renale sau bolii parenchimatoase renale decât în rândul pacienţilor cu hipertensiune arterială esenţială. Prin urmare, odată ce TA este stabilizată, pacienţii care se prezintă cu urgenţă hipertensivă trebuie luaţi în considerare pentru cauzele secundare ale hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, deoarece prevalenţa hipertensiunii esenţiale este mult mai mare decât cea a hipertensiunii secundare, hipertensiunea esenţială este încă cea mai frecventă afecţiune de bază.

FIziopatologie

Fiziopatologia care stă la baza dezvoltării urgenţei hipertensive este centrată pe dereglarea fluxului sanguin dependent de presiune în paturile vasculare critice (în special în circulaţia cerebrală, cardiacă şi renală), care se poate deteriora în vasculită şi ischemie. Deşi vasele de sânge autoreglă în mod normal fluxul sanguin pe o gamă largă de presiune arterială medie (Fig. 37-1), atunci când presiunea sistemică depăşeşte capacitatea de autoreglare, vasoconstricţia nu mai poate compensa şi are loc o supraperfuzie a ţesutului, ducând la afectarea organului ţintă. La modelele animale de urgenţă hipertensivă cu afectare a sistemului nervos central, circulaţia arterială capătă un aspect de „şarnă de cârnaţi" din vasoconstricţia severă, cu zone de vasoconstricţie intensă alternând cu zone de epuizare şi dilatare vasculară (Fig. 37-2).

Partea inversă a acestei fiziopatologii este la fel de importantă. Hipertensiunea cronică are ca rezultat modificări funcţionale şi structurale ale pereţilor arteriali, care deplasează curba de autoreglare vasculară spre dreapta (vezi Fig. 37-1). Acest lucru permite pacienţilor cu hipertensiune arterială să menţină perfuzia normală a organelor prin reducerea sau controlul fluxului sanguin excesiv care ar trebui să rezulte din nivelurile crescute de presiune. Scăderea intenţionată a TA prin medicaţie în timpul unei urgenţe hipertensive într-un interval care ar putea fi considerat „normal" poate reduce presiunea sub capacitatea de autoreglare a circulaţiei adaptate la hipertensiune arterială, ceea ce duce la reducerea perfuziei tisulare şi la precipitarea ischemiei şi chiar a infarctului.

Mulţi factori potenţiali în plus faţă de creşterea fizică a BP în sine contribuie la urgenţa hipertensivă.9 Printre factorii produşi local se numără prostaglandinele, radicalii liberi, factorii mitogeni şi chimioatractanţi, factorii de proliferare şi citokinele. Leziunile endoteliale, proliferarea muşchilor netezi şi agregarea trombocitelor contribuie la leziunile tisulare observate la aceşti pacienţi. Printre factorii sistemici se numără creşterea nivelului de renină şi angiotensină II, catecolamine, endotelină şi vasopresină. Natriureza de presiune apare în acest cadru, ducând la hipovolemie, care potenţează eliberarea ulterioară a substanţelor vasoconstrictoare, cum ar fi renina şi catecolaminele. Aceşti factori conspiră să crească TA, să agraveze leziunile endoteliale şi, în cele din urmă, să conducă la ischemie şi leziuni tisulare, aşa cum se arată în Figura 37-3. Un studiu interesant a arătat o posibilă asociere a unui polimorfism a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), genotipul DD, cu urgenţele hipertensive la bărbaţi, sugerând că există o faţetă genetică a urgenţei hipertensive. agenţi antihipertensivi.

EVALUAREA URGENTELOR HIPERTENSIVE

Istorie

Istoricul ar trebui să fie scurt şi concentrat pe hipertensiunea arterială diagnosticată anterior, inclusiv durata, severitatea şi nivelul de control. O listă a elementelor cheie ale istoricului este prezentată în Tabelul 37-2. Control mai puţin eficient al TA, bazat pe TA sistolică în ambulatoriu

Figura 37-1 Autoreglarea fluxului sanguin (sus). Dacă presiunea de perfuzie este redusă de la 100 la 70 mm Hg, aceasta face ca debitul să scadă iniţial cu aproximativ 30%. În următoarele câteva minute, totuşi, fluxul începe să crească înapoi spre linia de bază (autoreglare - linii roşii) deoarece rezistenţa vasculară scade. Când presiunea de perfuzie este atât crescută, cât şi scăzută într-o gamă largă de presiuni, iar răspunsul fluxului de autoreglare în stare de echilibru este măsurat, atunci relaţia dintre debitul în stare de echilibru şi presiunea de perfuzie poate fi reprezentată după cum se arată (jos). Linia roşie care reprezintă răspunsul de autoreglare arată că debitul se modifică relativ puţin în ciuda unei schimbări mari a presiunii de perfuzie (partea de jos). Dacă un medicament vasodilatator este infuzat într-un organ, astfel încât vascularizaţia sa este dilatată maxim şi

incapabilă de a avea un comportament de autoreglare, curba etichetată „Dilatat pasiv” este generată pe măsură ce presiunea de perfuzie este modificată. Este neliniară deoarece vasele de sânge se dilată pasiv cu presiunile crescânde, reducând astfel rezistența la curgere. o gamă de presiuni de perfuzie în care fluxul nu va urma curba „dilatată pasivă”. Fluxul într-un anumit interval de presiuni de perfuzie (adică, intervalul de autoreglare) se poate schimba puțin așa cum se arată (de exemplu, așa cum se găsește în circulația coronariană și cerebrală). Curba „Constricție pasivă” reprezintă relația presiune-flux atunci când vascularizația este constrânsă maxim. Panoul de jos arată, de asemenea, că există o presiune sub care un organ este incapabil să-și autoregleze fluxul deoarece este dilatat maxim. Această presiune de perfuzie, în funcție de organ, poate fi între 50 și 70 mm Hg. (Din Klabunde RE: Cardiovascular Physiology Concepts.
http://www.cvphysiology.com/blood%20flow/ BF004.htm. Accesat la 4 octombrie 2005.)

măsurători, este un factor de risc independent pentru urgența hipertensivă.11 Pacienții ar trebui să fie întrebați despre toate medicamentele curente, inclusiv medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală și fără prescripție medicală, aderarea lor la medicamente și utilizarea lor de droguri recreative. Simptomele legate de creșteri severe ale TA, în special cele care sugerează leziuni iminente sau în curs de desfășurare a organului țintă, ar trebui să fie evaluate rapid.

Examenul fizic

Examenul fizic ar trebui să înceapă cu mai multe evaluări ale TA, folosind o manșetă de dimensiuni adecvate la ambele extremități superioare și la o extremitate inferioară dacă pulsurile periferice sunt reduse semnificativ. Deși un nivel absolut al TA nu este necesar pentru diagnosticarea crizei hipertensive, majoritatea pacienților cu o urgență hipertensivă prezintă TA la sau peste 200/120 mm Hg.7,11 Natriureza indusă de presiune este o dezvoltare frecventă care poate produce depleție subtilă sau evidentă a volumului; prin urmare, TA ar trebui măsurată în timp ce pacientul este atât în decubit dorsal, cât și în picioare, dacă este posibil. O listă de verificare a elementelor cheie din examinare este găsită în Tabelul 37-3.

Examenul cardiovascular ar trebui să se concentreze asupra semnelor de decompensare a ventriculului stâng, cum ar fi rale, un nou suflu de insuficiență mitrală sau aortică sau un ritm de galop S3. Examenul cardiovascular include documentarea TA în

Nu au fost acordate drepturi de a include această cifră în media electronică
Vă rugăm să consultați publicația tipărită.

Figura 37-3 Patogenia leziunilor de organ din hipertensiune arterială susţinută. (Din Nolan CR: Crize hipertensive. În Schrier

RW (ed.): Atlasul bolilor rinichilor. Philadelphia, Medicina actuală, 1999.)

Tabelul 37-2 Lista de verificare a istoricului în urgenţă hipertensivă

CHF, insuficienta cardiaca congestiva; IM, infarct miocardic; OTC, medicamente fără prescripţie medicală, cum ar fi preparate pentru tuse/răceală.

ambele extremităţi superioare, în special dacă disecţia aortei toracice este în diagnosticul diferenţial de prezentare.

Examenul neurologic trebuie să includă o evaluare a stării mentale şi o examinare funduscopică pentru a detecta hemoragii, exsudate şi edem papilar. Encefalopatia hipertensivă poate reduce cogniţia, precum şi poate provoca deficite neurologice focale şi activitate convulsivă. Reţineţi că encefalopatia hipertensivă este un diagnostic de excludere, stabilit după ce au fost excluse alte leziuni, cum ar fi accidentul vascular cerebral, hemoragia subarahnoidiană şi leziunile în masă.4

Studii iniţiale

Studiile întreprinse într-o urgenţă hipertensivă se încadrează în două niveluri de prioritate. Studiile iniţiale ar trebui limitate, accelerate şi utilizate pentru a confirma prezenţa compromisului de organ ţintă. Testele trebuie efectuate concomitent cu iniţierea terapiei antihipertensive. Testarea ulterioară, de obicei într-un moment în care pacientul este stabilizat, este folosită pentru a urmări cauze secundare atunci când este cazul.

Tabelul 37-3 Lista de verificare pentru examenul fizic în urgenţă hipertensivă

SNC

Retinopatie/edem papile

Stare psihică/comă

Deficit(e) neurologic(e) focal(e)

Convulsii

Cardiac

Ras/wheezes

Ritm de galop

Suflu de insuficienţă (nou)

Aritmie

Pulsuri discrepante braţ/picior sau TA

Renal

Flanc tandreţe

Edem

Vânături în abdomen

Studiile iniţiale includ un examen de urină, CBC cu un frotiu periferic, panou chimic, ECG şi imagistică atunci când este indicat. O analiză a urinei cu examinarea microscopică a sedimentului urinar poate evidenţia proteinurie semnificativă, eritrocite sau ghips celulare sugestive de boală parenchimatoasă renală. Frotiul de sânge periferic va detecta prezenţa unei anemii hemolitice microangiopatice, care poate complica urgenţa hipertensivă. Anomalii electrolitice, în special hipopotasemie, care reflectă activarea aldosteronului, apar la până la 50% dintre pacienţii cu urgenţă hipertensivă. Panelul de chimie poate oferi, de asemenea, dovezi ale disfuncţiei renale sau hepatice sau ambele. Electrocardiograma identifică dovezi de ischemie coronariană, infarct sau hipertrofie ventriculară stângă. Un film toracic poate evidenţia edem pulmonar sau un mediastin lărgit, ridicând suspiciunea pentru o disecţie aortică. Când evaluarea clinică sugerează ischemie cerebrovasculară sau hemoragie, sau dacă pacientul este în comat, trebuie efectuată imediat o scanare CT sau un RMN al creierului. În cele mai bune circumstanţe, în special în era înregistrărilor medicale electronice, compararea rezultatelor actuale cu constatările anterioare ajută la determinarea cronicităţii anomaliilor observate.

Alte teste pot fi necesare, în funcţie de prezentările care caracterizează scenarii mai puţin obişnuite. De exemplu, pacienţii care prezintă tahicardie şi transpiraţie semnificative (semne de exces de catecolamine) ar trebui luaţi în considerare pentru testarea catecolaminei plasmatice şi metanefrinei, în mod ideal înainte de administrarea medicamentelor cu mecanisme de acţiune adrenergice, care pot tulbura interpretarea concentraţiilor plasmatice de catecolamine şi metaboliţi.

MANAGEMENTUL URGENTELOR HIPERTENSIVE

Scopul iniţial în managementul urgenţelor hipertensive este reducerea progresivă, controlată a TA, cu scopul de a reduce cu 20% până la 25% presiunea arterială medie pe o perioadă de la minute până la o oră. Tratamentul cu medicamente parenterale trebuie administrat într-o UTI pentru a controla afectarea organelor ţintă, reducând în acelaşi timp riscul de hipoperfuzie în paturile cerebrale, coronariene şi renovasculare. Scopul nu este scăderea TA la niveluri normale.4,12 Pacientul asimptomatic care prezintă hipertensiune arterială severă (o TA diastolică de 130 până la 140 mm Hg; adică o „urgenţă”) nu trebuie tratat cu medicamente parenterale. La pacienţii cu AVC major, TA nu trebuie scăzută decât

dacă etiologia este hemoragică (vezi mai târziu). Tratamentul agresiv al TA în accidentul vascular cerebral ischemic poate extinde infarctul prin reducerea perfuziei în zona de ischemie. Managementul adecvat al TA în accidentul vascular cerebral ischemic este încă controversat din cauza lipsei de date.

Un număr tot mai mare de medicamente antihipertensive sunt disponibile, iar alegerea medicamentelor şi selecţia medicamentelor orale versus parenterale depind de prezentarea clinică şi de urgenţa situaţiei. Majoritatea pacienţilor care primesc terapie parenterală ar trebui să aibă monitorizare continuă a TA arterială.13 Nivelul la care TA trebuie scăzută variază în funcţie de tipul de criză hipertensivă şi de alte caracteristici ale pacientului şi trebuie individualizat. Dozarea agenţilor parenterali utilizaţi în criza hipertensivă şi indicaţiile uzuale pentru utilizarea acestora sunt prezentate în Tabelul 37-4. Deoarece medicamentele parenterale disponibile au efecte diferenţiate asupra diferitelor organe ţintă care pot fi implicate în criza hipertensivă, se recomandă abordarea prezentată în Figura 37-4.

Creşterea extremă a TA în multe situaţii clinice (de exemplu, în accidentul vascular cerebral trombotic acut, vezi mai târziu) pare să aibă un rezultat slab, indiferent dacă este netratată sau tratată agresiv cu medicamente antihipertensive parenterale. Mai mult decât atât, terapia medicamentoasă parenterală depăşeşte de obicei obiectivul, ceea ce poate agrava situaţia prin agravarea ischemiei organului ţintă. Astfel, tratarea urgenţelor hipertensive este un act de echilibru, cu o adevărată circumstanţă „risc versus beneficiu" în fiecare prezentare. O doză generoasă de reevaluare frecventă este un adjuvant sănătos în tratament.

Prezentări cardiace

Mai multe tipuri de urgenţe hipertensive implică direct inima şi aorta. Acestea includ sindroame coronariene, edem pulmonar şi disecţie aortică. În cazul suspiciunii de disecţie a aortei toracice, opiniile diferă în ceea ce priveşte dacă testele radiologice consumatoare de timp trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului sau dacă semnele şi simptomele clinice sau un test neinvaziv, cum ar fi o ecocardiogramă, sunt suficiente pentru a pune diagnosticul înainte de a recomanda intervenţia chirurgicală14. vasodilatatorul (de exemplu, nitroprusiatul) împreună cu un P-blocant, cum ar fi esmololul, este mai critic decât alegerea procedurii de diagnosticare.15

Nitroglicerina, nitroprusiatul şi nicardipina sunt cele trei medicamente cel mai frecvent administrate (uneori în combinaţie) în situaţia unei urgenţe hipertensive care implică ischemie/infarct cardiac sau edem pulmonar. Pentru acesta din urmă, tratamentul include de obicei furosemid şi enalaprilat (care îmbunătăţesc rezultatele hemodinamice după edem pulmonar), urmate de nitroprusiat (dacă TA nu a fost încă controlată cu cele două intervenţii anterioare). Nicardipina intravenoasă a fost utilizată cel mai frecvent după bypass cardiac sau alte intervenţii chirurgicale vasculare (vezi mai târziu). Ca şi vasodilatatoarele în general, toate cele trei medicamente pot provoca tahicardie reflexă, dar efectele lor de dilatare a arterei coronare compensează de obicei cererea crescută de oxigen

cardiac. Deşi nicardipina nu a fost studiată pe scară largă în ischemia miocardică acută, există motive plauzibile pentru utilizarea sa, împreună cu eforturile de conservare a miocardului şi de deschidere a arterei coronare obstrucţionate (prin trombolitice, angioplastie şi intervenţii chirurgicale). TA ţintă pentru urgenţele hipertensive care implică ischemie/infarct cardiac sau edem pulmonar este cea care îmbunătăţeşte perfuzia cardiacă. O reducere de 10% până la 15% a TA este în general suficientă pentru a provoca o îmbunătăţire dramatică a simptomelor.

Sindroame coronariene

Sindroamele coronariene implicate în urgenţele hipertensive includ angina instabilă şi infarctul miocardic acut. Acestea sunt de obicei gestionate cu un vasodilatator, în special cu nitroglicerină. Un P-blocant, cum ar fi esmololul sau labetalolul, este adesea adăugat atât pentru controlul ratei, cât şi pentru reducerea suplimentară a TA.

Insuficienţă cardiacă/Edem pulmonar acut

În insuficienţa ventriculară stângă acută, necesarul de oxigen miocardic creşte din cauza creşterii volumului ventricularului stâng şi a lungimii fibrei terminale diastolice. Scăderea sarcinii de lucru a miocardului eşuat îmbunătăţeşte funcţia inimii. Aceşti pacienţi sunt trataţi în principal cu nitroprusiat de sodiu, un diuretic de ansă, cum sunt furosemidul şi morfina. Pot fi utilizate alternativ vasodilatatoarele şi nitroglicerina. Nitroglicerina este eficientă la pacienţii cu edem pulmonar acut din cauze atât ischemice, cât şi neischemice.16 Nitroprusiatul poate fi selectat pentru pacienţii care nu răspund imediat la terapia cu nitraţi.16 Enalaprilatul este singurul inhibitor ECA disponibil pentru utilizare parenterală şi poate fi deosebit de util în tratarea urgenţelor hipertensive la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Inhibitorii ECA reduc rapid preîncărcarea şi îmbunătăţesc echilibrul energetic al miocardului. Administrarea precoce a enalaprilatului este eficientă şi

A continuat

bine tolerat în edemul pulmonar acut.17 Un diuretic de ansă este de obicei administrat împreună cu aceşti agenţi. O meta-analiză nu a arătat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte eficacitatea inhibitorilor ECA faţă de diuretice sau blocante Ş la pacienţii hipertensivi cu insuficienţă cardiacă.18

Prezentări neurologice

La pacienţii cu TA crescută şi anomalii neurologice, examinarea fundului de ochi prin oftalmoscopie directă poate fi utilă în stabilirea unui diagnostic adecvat. Constatarea de

3: Encefalopatie de prezentare neurologică

(greață, letargie, comă, convulsii)

Nitroprusiat [labetalol]

Accident vascular cerebral

(deficit neurologic; +CT/RMN)

Controversat: nitroprusiat sau labetalol sau nicardipină (vezi tabelul 37-5)

1

1: Funduscopic

Encefalopatie (edem papile)

Nitroprusiatul

2: Disecție aortică (durere lacrimală

Discrepanță puls/TA Mediastin lărgit

+/- ecocardiograma) Nitroprusiat + esmolol

3

4

5

5: Prezentare renală (dureri de flanc, edem hematurie, creatinina t) Fenoldepam

4: Prezentare cardiacă

Coronare (dureri toracice, enzime, EKG)

Nitroglicerină [Nitroprusiat, Nicardipină]

Edem pulmonar

(dispnee, radiografie toracică, raze)

Nitroglicerina, nitroprusiatul

Obstetrica

Eclampsie (convulsii, proteinurie)

Hidralazină, MgS04

Figura 37-4 Clasificarea urgenţelor hipertensive prin prezentare cu constatările cheie între paranteze şi recomandările de terapie iniţială în text aldin, subliniat, cursiv cu agenţi secundari între paranteze.

Papiledemul sau noile hemoragii sau exsudate sunt diagnostice de urgenţă hipertensivă, iar aceşti pacienţi manifestă adesea encefalopatie hipertensivă. Examenul neurologic ar trebui să documenteze amploarea şi severitatea oricăror defecte neurologice focale, deoarece acestea se pot schimba cu timpul sau tratamentul, sau ambele, modificând posibil managementul TA.

Diferitele urgenţe neurologice pot fi dificil de distins. Encefalopatia din hipertensiune arterială este de obicei un diagnostic de excludere. Accidentul vascular cerebral (hemoragic şi trombotic) este de obicei diagnosticat prin semne neurologice focale susţinute la examenul fizic şi o scanare CT sau RMN confirmatoare a creierului. Hemoragia subarahnoidiană poate fi evidentă pe CT sau RMN, dar poate necesita şi o puncţie lombară. Pacientul cu creşterea TA în urma unui traumatism cranian, cunoscut sub numele de reflexul Cushing, va avea de obicei un istoric de traumă şi constatările fizice ale traumatismului cranian pentru a ajuta diagnosticul. Atât în accidentul vascular cerebral acut, cât şi în hipertensiunea arterială după traumatism cranian, obiectivul TA este controversat. Mai mult, gestionarea acestor diverse condiţii este oarecum diferită. Nitroprusiatul este încă medicamentul ales în mod obişnuit pentru encefalopatie (vezi mai târziu) şi este utilizat în multe alte afecţiuni hipertensive acute. Nimodipina are efecte antihipertensive şi anti-ischemice şi este aprobată pentru utilizare în hemoragia subarahnoidiană,18,18a, dar nu a prezentat beneficii atunci când a fost utilizată la începutul accidentului vascular cerebral trombotic.19

Encefalopatie

Encefalopatia hipertensivă este un sindrom care constă dintr-o creştere bruscă a presiunii arteriale precedată de obicei de cefalee severă şi urmată de convulsii sau comă. Alte caracteristici clinice includ greaţă, vărsături, tulburări de vedere şi o schimbare a stării mentale. Encefalopatia este însoţită de o creştere severă a rezistenţei vasculare şi, deoarece experienţa clinică a demonstrat curăţarea senzorială, încetarea convulsiilor şi eliberarea vasoconstricţiei după reducerea TA, TA trebuie scăzută prompt.20

Ar trebui utilizate medicamente care au puţine sau deloc efecte secundare asupra sistemului nervos central şi trebuie evitate agenţi precum clonidina, guanfacina, metildopa şi rezerpina. Diazoxidul poate scădea fluxul sanguin cerebral, aşa că ar trebui şi el evitat. Nitroprusiatul, care poate creşte efectiv presiunea intracraniană, continuă să fie agentul de elecţie pentru tratamentul encefalopatiei hipertensive.4 Obiectivul de reducere a TA este cu aproximativ 25% sub valorile iniţiale, atinsă în aproximativ o oră menţinând o TA diastolică peste 100 mm Hg.

Accident vascular cerebral

Accidentul vascular cerebral este deosebit de dificil de gestionat cu terapia antihipertensivă parenterală, în parte pentru că scăderea TA la pacienţii cu AVC nehemoragic acut fără encefalopatie hipertensivă sau indicaţie cardiovasculară care necesită reducerea imediată a TA poate provoca prejudicii21 şi nu este recomandată de ghiduri22. Deoarece autoreglare cerebrală este adesea afectată la aceşti pacienţi, acest lucru poate duce la o leziune ischemică suplimentară. Practica obişnuită de „normalizare" a TA este astfel potenţial periculoasă. Unii experţi recomandă că, cu excepţia cazului în care TA sistolică depăşeşte 220 mm Hg sau diastolică depăşeşte 120 mm Hg, aceasta nu trebuie scăzută, cu excepţia cazului în care este planificată terapia trombolitică (Tabelul 37-5). Sunt preferaţi agenţii parenterali, cum ar fi labetalolul, care sunt uşor titraţi şi care au efecte vasodilatatoare minime asupra vaselor de sânge cerebrale. Utilizarea sublinguală a unui antagonist de calciu, cum ar fi nifedipina, ar trebui evitată din cauza absorbţiei rapide şi a scăderii secundare precipitate a TA.22 După cum sa menţionat mai devreme, agenţii cu acţiune centrală trebuie evitaţi din cauza potenţialului lor de a interfera cu starea psihică.

Pacienţii cu hemoragie intracerebrală hipertensivă care prezintă o creştere marcată a TA (definită ca o presiune arterială medie > 145 mm Hg) s-a dovedit a avea o mortalitate mai mare şi o morbiditate mai severă decât cei cu grade mai mici de creştere a TA. TA >120 mm Hg, este în general sugerată şi susţinută de studii care au arătat că o scădere rapidă a TA în primele 24 de ore după o hemoragie intracerebrală a fost asociată cu o mortalitate crescută.24 În plus, la pacienţii cu hemoragie intracerebrală, valoarea terapiei antihipertensive precoce în prevenirea resângerării sau a edemului nu a fost demonstrată.

Hemoragia subarahnoidiană

Ca şi în cazul accidentului vascular cerebral, scăderea TA aici este controversată. Nimodipina (pe cale orală) a fost aprobată cu scopul de a preveni vasospasmul reflex (nu scăderea tensiunii arteriale în sine) în perioada următoare episodului iniţial de sângerare. Se consideră rezonabilă scăderea tensiunii arteriale în hemoragia subarahnoidiană, în special atunci când tensiunea arterială sistolică este substanţial crescută (adică, >160 mm Hg) şi astfel riscul de sângerare şi mortalitate este crescut,25 Cu toate acestea, nu există un consens cu privire la un nivel obiectiv sau la rapiditatea recomandată de reducere.

Prezentări renale

Hematuria microscopică sau o înrăutăţire a funcţiei renale, sau ambele, caracterizează implicarea rinichilor în situaţia de urgenţă hipertensivă. Hematuria macroscopică este mai puţin frecventă decât hematuria microscopică, dar prezenţa acesteia ar trebui să declanşeze o evaluare urologică odată ce tensiunea arterială este stabilizată. Insuficienţa renală acută poate cauza şi rezulta din creşterea tensiunii arteriale, iar hipertensiunea arterială severă însoţeşte adesea insuficienţa renală acută. În consecinţă, trebuie efectuată o analiză a urinei şi măsurată creatinina serică în evaluarea iniţială a pacienţilor cu creşteri extreme ale tensiunii arteriale.

Nu neobişnuit şi, în experienţa noastră, mai des la pacienţii afro-americani, tratamentul cu succes al urgenţelor hipertensive cu funcţie renală redusă are ca rezultat o afectare suplimentară a funcţiei renale. Această înrăutăţire temporară (de obicei) a funcţiei renale poate apărea chiar şi atunci când tensiunea arterială este corect titrată în jos într-o manieră controlată graduală şi poate duce ocazional la necesitatea unei dialize acute. Când se întâmplă acest lucru, majoritatea pacienţilor pot opri dializa în timpul urmăririi pe termen lung, dacă tensiunea arterială rămâne bine controlată.26,27 Terapia în prezentările renale ar trebui să reducă rezistenţa vasculară sistemică fără a diminua fluxul sanguin renal. Fenoldopam-agonistul dopaminergic şi blocantul canalelor de calciu nicardipina sunt eficiente în această situaţie. Deşi nitroprusiatul este, de asemenea, eficient, prezintă un risc de toxicitate cu cianură şi tiocianat. În comparaţie cu nitroprusiatul, fenoldopam îmbunătăţeşte natriureza şi clearance-ul creatininei la pacienţii cu tensiune arterială crescută şi funcţie renală afectată.28

Prezentări catecolaminergice

Urgenţele hipertensive din exces de catecolamine sunt asociate cu feocromocitom; terapia cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO); întreruperea bruscă a terapiei antihipertensive cronice antiadrenergice; şi utilizarea de droguri, cum ar fi cocaina, clorhidratul de fenciclidină (PCP), dietilamida acidului lisergic (LSD) şi amfetaminele. Triada tipică de cefalee, transpiraţie şi ritm cardiac rapid împreună cu hipertensiunea arterială severă sunt caracteristicile clasice ale feocromocitomului. Examenul fizic al pielii poate oferi indicii suplimentare (de exemplu, neurofibroame, pete de vin de porto, pete cafe-au-lait) pentru diagnostic. La unii pacienţi prezentarea este în mare parte cardiacă, cu hipertensiune arterială severă, insuficienţă cardiacă şi acidoză lactică dominând tabloul. Pacienţii cărora li se administrează inhibitori MAO au fost, în general, avertizaţi că administrarea acestor medicamente şi ingerarea alimentelor care conţin tiramină pot provoca o urgenţă hipertensivă. Cu toate acestea, etichetele alimentelor incomplete sau inexacte şi indiscreţiile dietetice sau farmacologice (de exemplu, utilizarea antidepresivelor triciclice) încă apar. Un istoric amănunţit al medicaţiei este singura modalitate de a face un diagnostic.

Retragerea bruscă a agenţilor antihipertensivi antiadrenergici, cum ar fi clonidina, este mai probabil să ducă la o adevărată urgenţă hipertensivă atunci când este prezentă şi boala coronariană. Când clonidina este întreruptă brusc (în special la doze mari) sau scade rapid, a fost observat un sindrom constând din greaţă, palpitaţii, anxietate, transpiraţie, nervozitate şi dureri de cap, împreună cu creşterea marcată a tensiunii arteriale.

Simptomele sevrajului clonidinei pot fi ameliorate prin reinstituirea regimului cu clonidine. Retragerea bruscă de la terapia cu P-blocante poate duce, de asemenea, la un sindrom care sugerează hiperactivitate simpatică. Important, posibilitatea de a precipita angina, infarctul miocardic sau moartea subită la pacienţii cu boală coronariană este motivul major pentru a trata această situaţie cu terapie parenterală, precum şi orală. Cocaina poate fi inhalată, injectată sau pufnit intranazal. Creşte tensiunea arterială prin prevenirea reabsorbţiei sinaptice a catecolaminei cu spillover.29 Cocaina şi metaboliţii săi sunt detectabili pe un ecran de droguri până la 36 de ore după administrare. Un sindrom de exces de catecolamine poate rezulta din leziuni ale măduvei spinării sau leziuni severe ale capului.

În general, prezentările catecolaminergice sunt gestionate folosind un vasodilatator direct (de exemplu, fentolamină, nitroprusiat) sau o combinaţie a-blocant şi agent P-blocant (de exemplu, labetalol). P-blocantele pot exacerba hipertensiunea arterială la pacienţii cu exces de catecolamine şi sunt mai bine utilizaţi atunci când se obţine o vasodilataţie adecvată sau blocarea receptorilor a sau ambele.12 Tratamentul urgenţelor hipertensive datorate feocromocitomului începe de obicei cu un a-blocant intravenos (fentolamină). Se adaugă un blocant P numai dacă este necesar. În cazul ingestiei inhibitorilor MAO, există o literatură insuficientă pentru a ghida tratamentul, dar mecanismul hipertensiunii susţine că un blocant a, cum ar fi fentolamina, este rezonabil de utilizat.30 Tensiunile arteriale crescute sever datorate retragerii bruşte a agenţilor antihipertensivi antiadrenergici, cum ar fi clonidina sau P-blocantele, sunt gestionate prin terapie de restarizare; adesea o singură doză este adecvată pentru a produce o îmbunătăţire semnificativă. Tratamentul urgenţelor hipertensive datorate abuzului de cocaină se bazează pe prezenţa sau absenţa ischemiei coronariene manifeste (aproximativ 1 din 20 de subiecţi care prezintă toxicitate cocainică prezintă ischemie coronariană acută29). Oxigenul, nitraţii, verapamilul, aspirina şi benzodiazepinele sunt preferate în prezentările coronariene ale intoxicaţiei cu cocaină. Fie labetalolul, fie fentolamina sunt utile atunci când problema principală este controlul tensiunii arteriale.

Prezentări Disecţie aortică toracică

Cel mai frecvent simptom de prezentare în disecţia aortei toracice este un tip de durere severă, ascuţită, lacrimală sau ruptură (>95%). Majoritatea pacienţilor spun că durerea este bruscă la debut şi fie localizată în piept şi spate (cu disecţii arcului aortic 70%), fie pe spate şi abdomen (cu disecţii ale aortei descendente 50% până la 65%). Diferenţe semnificative în presiunea arterei brahiale (braţul drept vs. stânga; braţul vs. picior); noi deficite de puls; un nou suflu de regurgitare aortică; iar aspectul Marfan (membre înalte, lungi, scolioză, repere oculare) sunt caracteristici care sugerează disecţia aortică.

Indiferent dacă se efectuează sau nu o intervenţie chirurgicală, fiecare pacient cu disecţie acută de aortă toracică este un candidat pentru terapie medicală. Intervenţia chirurgicală este de obicei efectuată pentru disecţiile de tip A, care implică arcul aortic.31 Disecţiile care implică numai aorta distală de artera subclavie stângă sunt de obicei gestionate medical, cu excepţia cazului în care intervine o complicaţie ischemică critică (de exemplu, un infarct intestinal).

Controlul TA la o presiune sistolică țintă de 110 mm Hg poate fi realizat cu un P-blocant intravenos, iar agentul de scurtă acțiune esmolol este adesea utilizat32 în combinație cu medicamente vasodilatatoare, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu sau inhibitorii ECA. Verapamil sau diltiazem intravenos pot fi, de asemenea, utilizate, mai ales dacă blocantele P sunt contraindicate. Nitroprusiatul este de obicei inițiat pentru a reduce tensiunea arterială rapid și uniform, cu titrare ascendentă pentru a atinge obiectivul tensiunii arteriale sistolice <110 mm Hg. Deoarece nitroprusiatul nu reduce (și poate crește) forța de forfecare a sângelui, acesta ar trebui să fie însoțit de P-blocare.

Prezentări obstetricale (eclampsie)

Urgențele hipertensive obstetricale sunt de obicei diagnosticate la niveluri de TA mai scăzute decât la pacientele care nu sunt gravide. Preeclampsia se prezintă cu TA crescută (TA sistolică > 140 mm Hg și TA diastolică > 90 mm Hg), care apare de obicei după a 20-a săptămână de gestație la o femeie a cărei tensiune arterială a fost anterior normală și proteinurie, cu excreție de 0,3 g sau mai mult într-o perioadă de 24 de ore. O femeie cu preeclampsie care are convulsii de tip grand mal nou debut este considerată a avea eclampsie. Factorii de risc pentru dezvoltarea eclampsiei includ hipertensiunea preexistentă și boala renală.33

Multe medicamente antihipertensive sunt contraindicate în sarcină. Nitroprusiatul este metabolizat în cianură, care este toxică pentru făt. Inhibitorii ECA (și blocanții receptorilor de angiotensină) poartă avertismente cutie neagră care indică faptul că sunt contraindicați în al doilea și al treilea trimestru de sarcină din cauza efectelor adverse asupra fătului. Medicamentul de blocare a ganglionilor trimetafan trebuie evitat din cauza riscului de ileus meconial. Deși terapia definitivă este nașterea fătului, BP ar trebui, de asemenea, redusă pentru a preveni afectarea neurologică, cardiacă și renală la mamă. Sulfatul de magneziu este standardul de terapie pentru profilaxia și tratamentul activității convulsive, cu o doză de încărcare de 4 până la 6 g în 100 ml dextroză 0,25 soluție salină timp de 15 până la 20 min.34 Deoarece sulfatul de magneziu are un efect vasodilatator cerebral, o explicație pentru acțiunea sa antieclamptică este aceea de a reduce alte vasochemie5 prin reducerea altor acțiuni cerebrale. medicamentele antihipertensive pot fi la fel de eficiente în reducerea tensiunii arteriale, agentul de elecție este hidralazina, care are un istoric lung de siguranță. Nifedipina și P-blocantele (în special labetalolul) pot fi adăugate ulterior, dacă este necesar. Nașterea copilului scade de obicei TA a mamei. Vă rugăm să consultați Capitolul 39 pentru o discuție mai cuprinzătoare despre managementul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii.

Prezentări de hemoragie și post-chirurgie vasculară

Sângerarea care nu răspunde la măsurile locale, cum ar fi presiunea directă, care apare în asociere cu creșterea severă a tensiunii arteriale, poate fi o urgență hipertensivă. Locurile obișnuite de sângerare sunt nasul, tractul urinar și locurile chirurgicale, în special în perioada post-operație vasculară. Sângerarea este de obicei văzută de pacient, deseori inducând o anxietate substanțială, contribuind astfel la creșterea tensiunii arteriale. În

consecinţă, poate fi înţelept să scădeţi tensiunea arterială în mod acut şi să oferiţi o terapie anxiolitică judicioasă.

În situaţiile postoperatorii, în special după intervenţia chirurgicală de bypass coronarian (CABG) sau endarterectomia carotidiană, sângerarea de la liniile de sutură este o preocupare semnificativă. La pacientul post-CABG, nitroglicerina este o modalitate eficientă şi raţională de a gestiona tensiunea arterială. Pacienţii cu endarterectomie post-carotidiană suferă frecvent de tensiune arterială labilă, care poate dura zile întregi. O cauză posibilă este perturbarea reflexului baroreceptor din cauza traumatismului sau leziunii sinusului carotidian sau nervului vag în timpul intervenţiei chirurgicale. Hipertensiunea arterială în această perioadă poate duce la „sindromul de hiperperfuzie" şi la hematomul gâtului, în special la pacienţii supuşi procedurilor de stentare percutanată. Acest sindrom de hiperperfuzie este observat la pacienţii cu stenoză de arteră carotidă de grad înalt, în special cu boală bilaterală, probabil din cauza unei dilatări maxime a arterelor distale de stenoză pentru a menţine perfuzia într-o situaţie în care mecanismele de autoreglare sunt pierdute. După ce stenoza este ameliorată prin intervenţie chirurgicală sau stenting, există hiperperfuzie a acelei emisfere, cu risc crescut de hemoragie intracraniană şi convulsii.36

AVISĂRI PRIVIND TERAPIA ÎN ÎNGRIJIREA HIPERTENSIVĂ DE URGENȚĂ

Când efectuaţi o terapie parenterală într-o urgenţă hipertensivă, stabiliţi cât de repede şi cu cât doriţi să vedeţi reducerea tensiunii arteriale. Fii pregătit să dai înapoi atunci când situaţia clinică se înrăutăţeşte, în special din punct de vedere cognitiv.

Pacienţii cu o urgenţă hipertensivă (altul decât edem pulmonar acut) au tendinţa de a avea o depleţie de volum; astfel nu există niciun rol pentru administrarea „de rutină" a diureticelor. Pe de altă parte, cu o reducere eficientă a TA, după o zi sau două există adesea dovezi de retenţie de sare şi apă, ceea ce pune în pericol controlul continuu al TA. În acel moment, terapia diuretică tinde să fie mai raţională şi mai eficientă.

La pacienţii care prezintă un presupus exces de catecolamine, abordările recomandate sunt de obicei eficiente în scăderea TA în câteva minute. Astfel, dacă se observă un răspuns slab, ar trebui luate în considerare alte diagnostice (şi tratament).

Un element cheie în prevenirea episoadelor viitoare este îngrijirea adecvată şi urmărirea după spitalizare.

CONCLUZIE

Urgenţa hipertensivă este o complicaţie relativ neobişnuită, care apare de obicei în cazul hipertensiunii arteriale de lungă durată. Pacienţii cu urgenţă hipertensivă necesită de obicei o reducere imediată a TA pentru a întrerupe cursul sau pentru a preveni afectarea iminentă a organului ţintă. Pentru urgenţele hipertensive sunt disponibile o varietate de medicamente antihipertensive; alegerea medicamentului depinde de tipul de urgenţă şi de pacientul individual. Agenţii parenterali trebuie utilizaţi iniţial. Când TA a fost stabilizată timp de 24 de ore, medicamentele antihipertensive parenterale pot fi schimbate treptat la

medicamente orale. Se recomandă luarea în considerare a cauzelor secundare ale hipertensiunii arteriale, în special la pacienţii fără o cauză clară precipitantă a urgenţei hipertensive (de exemplu, neaderarea la medicamente, o comorbiditate intermediară sau consumul intercurrent de medicamente simpatomimetice).

Referinţe

Gudbrandsson T: Hipertensiune arterială malignă: un studiu clinic de urmărire cu referire specială la funcţia renală şi cardiovasculară şi la factorii imunogenetici. Supliment Acta Med Scand 1981; 650:1-62.

Bennett NM, Shea S: Urgenţă hipertensivă: criterii de caz, profil socio-demografic şi îngrijire anterioară a 100 de cazuri. Am J Pub Health 1988;78:636-40.

Tisdale JE, Huang AB, Borzak S: Factori de risc pentru criza hipertensivă: importanţa controlului tensiunii arteriale în ambulatoriu. Fam Practice 2004;21:420-4.

Gifford RW: Managementul crizelor hipertensive. JAMA 1991; 266:829-35.

Volhard F, Fahr T: Die Brightsche Nierenkrankheit: Klinik Pathologie und Atlas. Berlin, Germania, Julius Springer, 1914, pp. 247-80.

Shea S, Misra D, Ehrlich MH şi colab: Factori predispozanţi pentru hipertensiune arterială severă, necontrolată într-o populaţie minoritară din interiorul oraşului. N Engl J Med 1992;327:776-81.

Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al: Urgenţe şi urgenţe hipertensive: Prevalenţă şi prezentare clinică. Hypertension 1996;27:144-7.

Finnerty FA Jr: Encefalopatie hipertensivă. Am J Med 1972; 52:672-8.

Beilin LJ, Goldby FS, Mohring J: Tensiunea arterială ridicată versus factori umorali în patogeneza leziunilor vasculare ale hipertensiunii maligne. Clin Sci Mol Med 1977;52:111-7.

Sunder-Plassmann G, Kittler H, Eberle C şi colab.: Genotipul DD al enzimei de conversie a angiotensinei este asociat cu criza de hipertensiune arterială. Crit Care Med 2002;30:2236-41.

Preston RA, Baltodano NM, Cienki J, şi colab.: Prezentarea clinică şi managementul pacienţilor cu hipertensiune arterială necontrolată, severă: rezultate dintr-un spital didactic public. J Hum Hypertens 1999;13:249-55.

Calhoun DA, Oparil S: Tratamentul crizei hipertensive. N Engl J Med 1990;323:1177-83.

Fromm RE, Varon J: Cardiovascular disorders in UTI. În Varon J (ed.): Ghid practic pentru îngrijirea pacientului în stare critică. St Louis, Mosby-Year Book, 1994, pp. 64-94.

Klompas M: Acest pacient are o disectie acuta de aorta toracica? JAMA 2002;287:2262-72.

Nienaber CA, Eagle KA: Disecţia aortică: Noi frontiere în diagnostic şi management: Partea I: De la etiologie la strategii de diagnostic. Circulaţie 2003;108:628-35.

Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al pentru Comitetul pentru Ghid de practică (CPG): Rezumat executiv al ghidurilor privind diagnosticul şi tratamentul insuficienţei cardiace acute: Grupul de lucru pentru insuficienţa cardiacă acută al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2005;26:384-416.

Annane D, Bellissant E, Pussard E şi colab.: Studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo al enalaprilatului intravenos: eficacitate şi siguranţă în edemul pulmonar cardiogen acut. Circulation 1996;94:1316-24.

Turnbull F, Neal B, Algert C şi colab.: Efectele diferitelor regimuri de scădere a tensiunii arteriale asupra evenimentelor cardiovasculare majore: Rezultatele analizelor de ansamblu proiectate prospectiv ale studiilor randomizate. Colaborarea cercetătorilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Lancet 2003;362:1527-35.

18a. Barker FG, Ogilvy CS: Eficacitatea nimodipinei profilactice pentru deficitul ischemic întârziat după hemoragia subarahnoidiană: o meta-analiză. J Neurosurg 1996;84:405-14.

Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, et al: Utilizarea foarte timpurie a nimodipinei în accident vascular cerebral (VENUS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Stroke 2001;32:461-5.

Finnerty FA Jr: Managementul encefalopatiei hipertensive. Herz 1978;3:300-4.

Brott T, Lu M, Kothari R, et al: Hipertensiunea şi tratamentul acesteia în studiul NINDS rt-PA Stroke Trial. Stroke 1998;29:1504-9.

Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, şi colab.: Orientări pentru managementul precoce al pacienţilor cu AVC ischemic: O declaraţie ştiinţifică a Consiliului Stroke al Asociaţiei Americane de AVC. Stroke 2003;34:1056-83.

Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, et al: Relaţia dintre tensiunea arterială şi rezultatul hemoragiei intracerebrale. Stroke 1995;26:21-4.

Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG şi colab.: Rata scăderii tensiunii arteriale pe 24 de ore şi a mortalităţii după hemoragie intracerebrală spontană: o analiză retrospectivă cu un model de regresie cu efecte aleatorii. Crit Care Med 1999;27: 480-5.

Nibbelink DW: Terapie antihipertensivă şi antifibrinolitică după hemoragie subarahnoidiană. În Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC (eds): Hemoragie subarahnoidiană anevrismală: Raport al studiului cooperativ. Baltimore, Urban şi Schwartzenberg, 1981, pp. 287-296.

Bakir AA, Bazilinski N, Dunea G: Recuperare tranzitorie şi susţinută de la oprirea renală în hipertensiunea accelerată. Am J Med 1986;80:172-6.

De Lima JJ, da Fonseca JA, Godoy A, et al: Rezultatul pacienţilor cu hipertensiune arterială malignă şi insuficienţă renală în stadiu terminal trataţi prin hemodializă pe termen lung. Cardiology 1999;92:93-8.

Shusterman NH, Elliott WJ, White WB: Fenoldopam, dar nu nitroprusiatul, îmbunătăţeşte funcţia renală la pacienţii hipertensivi sever cu funcţie renală afectată. Am J Med 1993;95:161-8.

Lange RA, Hillis LD: Complicaţiile cardiovasculare ale consumului de cocaină. N Engl J Med 2001;345:351-8.

Elliott WJ: Managementul urgenţelor hipertensive. Curr Hypertens Rep 2003;5:486-92.

Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, et al: Management of acute aortic dissections. Ann Thorac Surg 1970;10:237-47.

Fenner SG, Mahoney A, Cashman JN: Repararea tranzacţiei traumatice a aortei toracice: Esmolol pentru controlul intraoperator al presiunii arteriale. Br J Cardiol Surg 2002;22:891-7.

Trommer BL, Homer D, Mikhael MA: Vasospasm cerebral şi eclampsie. Stroke 1988;19:326-9.

Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG: O comparaţie a sulfatului de magneziu cu fenitoina pentru prevenirea eclampsiei. N Engl J Med 1995;333:201-5.

Belfort MA, Moise KJ Jr: Efectul sulfatului de magneziu asupra fluxului sanguin al creierului matern în preeclampsie: un studiu randomizat, controlat cu placebo. Am J Obstet Gyn 1992;167:661-6.

Abou-Chebl A, Yadav JS, Reginelli JP şi colab.: Hemoragie intracraniană şi sindrom de hiperperfuzie după stentarea carotidiană: factori de risc, prevenire şi tratament. JACC 2004; 43:1596-1601.

Sindromul metabolic

Michael A. Weber

CUPRINS CAPITOLUL

Context 678

Definirea şi explicarea obezităţii 679

Legătura dintre excesul de greutate corporală şi

Sindromul metabolic cardiovascular 680

Prevenirea şi Tratarea Obezităţii şi a

Sindromul metabolic 685

Sindromul metabolic este legat în primul rând de excesul de greutate corporală şi de obezitate care afectează o proporţie majoră a populaţiei americane şi creează sarcini substanţiale pentru sănătate, sociale şi economice. Cel puţin o parte din această problemă provine din creşterea consumului de alimente bogate în calorii şi din reducerea activităţii fizice, în special la copii. De obicei, excesul de greutate duce la un sindrom metabolic cardiovascular care se caracterizează prin rezistenţă la insulină, anomalii ale lipidelor, hipertensiune arterială (TA) şi circumferinţă abdominală crescută. Acest sindrom creşte direct riscurile de evenimente cardiovasculare şi renale; în plus, duce adesea la diabet de tip 2, care amplifică brusc probabilitatea unor rezultate adverse. Acum este recunoscut că creşterea masei de grăsime în sine poate fi un factor major al acestor evenimente. Celulele adipoase produc adipokine, factori care au efecte inflamatorii, proliferative şi protrombotice. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este, de asemenea, stimulat de aceste celule. Importanţa acizilor graşi liberi – independent de starea de obezitate – este acum recunoscută. Metaboliţii lor din muşchii scheletici şi celulele hepatice par să inhibe transportul glucozei şi, prin urmare, creează rezistenţă la insulină. Obezitatea, însă, nu poate fi acuzată pentru toate bolile cardiovasculare. Date interesante arată tendinţe familiale puternice în dezvoltarea sindromului metabolic cardiovascular. Acest lucru sugerează posibilitatea unor cauze genetice, dar factorii de mediu nu pot fi excluşi. Confruntarea cu obezitatea va necesita politici publice care vor afecta măsurile dietetice şi ale activităţii fizice în şcoli, instituţii comunitare şi la locul de muncă. Medicamentele inovatoare şi operaţiile minim invazive pot fi răspunsuri parţiale pentru persoanele cu forme mai severe de obezitate. În plus, la pacienţii cu această afecţiune trebuie luate în

considerare noile medicamente orientate către factorii de risc individuali care cuprind sindromul metabolic şi pentru prevenirea progresiei spre diabet clinic.

FUNDAL

Sindromul metabolic poate fi considerat ca o etapă clinică intermediară, având originile în aportul excesiv de calorii şi consecinţele sale în bolile cardiovasculare. Mulţi oameni care sunt obezi sau supraponderali se confruntă cu modificări metabolice care le cresc riscul de rezultate adverse cardiovasculare şi renale. În special, există dovezi pentru astfel de constatări precum rezistenţa la insulină, anomaliile lipidelor, creşterea TA şi microalbuminuria. Acestea fac parte dintr-o serie de anomalii care constituie ceea ce acum este denumit de obicei sindromul metabolic sau cardiovascular-metabolic.

Acest sindrom, la rândul său, duce adesea la evenimente cardiovasculare şi diabet zaharat de tip 2. Totuşi, în ciuda preocupării noastre cu obezitatea ca factor major în această secvenţă de evenimente, nu trebuie să uităm că mulţi pacienţi cu boli cardiovasculare şi renale nu sunt supraponderali. Dacă vrem să luăm o viziune constructivă asupra problemei bolilor cardiovasculare care este legată de excesul de greutate corporală, putem argumenta că această situaţie poate fi remediată printr-un efort concertat al pacienţilor, clinicienilor şi societăţii. O analiză excelentă a implicaţiilor asupra sănătăţii publice ale acestei probleme a fost publicată de oamenii de ştiinţă seniori de la Centers for Disease Control din SUA.1

Amploarea problemei

Clinicienii sunt de înţeles atât intrigaţi, cât şi frustraţi de epidemia actuală de obezitate. Deşi mulţi practicieni din domeniul sănătăţii lucrează din greu pentru a-şi sprijini şi a-şi sfătui pacienţii în eforturile de a contracara această problemă, multe forţe externe lucrează împotriva lor. Publicul laic este deja pe deplin conştient de problema excesului de greutate corporală şi de consecinţele sale grave. Mass-media scrisă şi de difuzare, aleşii şi factorii de decizie politică au recunoscut clar ameninţările medicale şi economice pe care le reprezintă acest fenomen. Acest capitol nu discută aceste probleme sociale şi politice. În mod clar, totuşi, ele sunt profund încorporate în stilul nostru de viaţă contemporan. Trăim într-o lume în care activitatea fizică pentru toate vârstele, dar în special pentru copii, a fost în mare măsură înlocuită de activitatea virtuală. Pentru generaţia actuală, computerul şi alte dispozitive electronice au devenit în centrul atenţiei. Disponibilitatea imediată a alimentelor bogate în calorii şi grăsimi, promovate inteligent şi agresiv de producătorii lor, oferă tentaţii aparent irezistibile, afectând din nou în special copiii. Profesiile din domeniul sănătăţii nu pot rezolva singure aceste probleme. Soluţiile vor depinde atât de schimbările în politicile publice şi activităţile educaţionale, cât şi de eforturile clinicienilor.

DEFINIREA SI EXPLICAREA OBEZITATII

National Institutes of Health şi-a bazat clasificarea greutăţii corporale pe conceptul de indice de masă corporală (IMC), care este derivat prin împărţirea greutăţii corporale la pătratul înălţimii.2 O clasificare bazată pe o măsurare ca aceasta este inevitabil oarecum arbitrară şi este concepută pur şi simplu pentru a oferi un ghid aproximativ pentru

identificarea persoanelor cu diferite niveluri de risc pentru evenimente cardiovasculare. Un IMC normal sau acceptabil este mai mic de 25 kg/m2, excesul de greutate este între 25 şi 29,9 kg/m2, iar obezitatea este de 30 kg/m2 sau mai mare. Unii critici au susţinut de fapt că aceste definiţii sunt prea generoase, mai ales că un prognostic cardiovascular optim pare să fie asociat cu un IMC de aproximativ 21 kg/m2.3 În mod realist, totuşi, dacă o valoare atât de scăzută ar fi stabilită ca o ţintă de dorit, doar o mică parte din americanii de astăzi ar putea să o îndeplinească.

Un alt neajuns al utilizării IMC în scopuri de clasificare este că nu abordează în mod adecvat distribuţia fizică a excesului de ţesut adipos în organism. Pentru acelaşi IMC, o persoană cu obezitate predominant abdominală prezintă un risc mai mare de evenimente cardiovasculare grave decât o persoană a cărei obezitate se găseşte în principal sub şolduri. Din acest motiv, clinicienii şi-au îndreptat atenţia şi asupra măsurătorilor şoldurilor, a taliei (cea mai mare circumferinţă din jurul abdomenului central) şi a raportului dintre măsurătorile talie-şold. De fapt, această abordare a fost folosită (preferind IMC) ca criteriu de stabilire a sindromului metabolic (vezi mai târziu). Dar, indiferent de metodele folosite, prevalenţa excesului de greutate corporală şi a obezităţii care pune în pericol sănătatea este remarcabil de mare.4

Privind Cauze

Factorii care contribuie la excesul de greutate sunt enumeraţi în Tabelul 38-1. În esenţă, explicaţia pentru obezitate la majoritatea oamenilor este că consumă mai multe calorii decât cheltuiesc. De asemenea, este uşor de observat că două tendinţe aflate în desfăşurare în societatea noastră pot explica atât de uşor problema generală: (1) mâncăm porţii din ce în ce mai mari din fast-food-urile şi băuturile (în special bere) care sunt promovate atât de atractiv şi necruţător la televizor sau în reviste populare; şi (2), din ce în ce mai mult timp este petrecut cu computerele şi televizoarele, în comparaţie cu activităţile planificate sau spontane care implică activitate fizică – în special în ceea ce priveşte copiii. Este clar în societatea noastră care sunt aceste probleme, dar am fost ineficienţi în a le face faţă.

Comitetele de experţi cărora li s-a cerut să ofere sfaturi în această chestiune au recomandat ca oamenii să petreacă zilnic cel puţin 30 de minute implicaţi în activităţi fizice consumatoare de energie.5 Dar există puţine, dacă nu există, dovezi că astfel de recomandări privind exerciţiile fizice şi schimbările dietetice au avut vreun impact asupra greutăţii corporale a americanilor. În mod clar, un plan de educaţie mai atent, susţinut de evaluări detaliate ale numeroaselor componente care cuprind organizarea vieţii în comunităţile noastre, ar fi mai eficient în general decât îndemnurile generale de a face mai multă mişcare şi de a mânca mai puţin. Aceasta nu înseamnă că nu avem deja un număr de programe organizate care vizează activităţi after-school şi recreative pentru copii,6-8, precum şi programe destinate adulţilor cu probleme majore de greutate.9,10 Unele dintre aceste programe inovatoare au dat rezultate promiţătoare, dar în mod clar un impact major asupra populaţiei va necesita politici publice care să cuprindă în mod cuprinzător.

Tabelul 38-1 Factori care contribuie la obezitate

Dietetice

Excesul de consum

Alimente bogate în calorii

Alimente bogate în grăsimi

Preţ relativ mai mare la produse mai sănătoase, proaspete

Expunerea la publicitate pentru fast-food-uri, bere şi produse bogate în calorii

Tulburări de alimentaţie

Comportamentală

Exerciţii regulate inadecvate

Activitate fizică scăzută la locul de muncă

Activitate fizică recreativă redusă, lipsă de facilităţi

Îngrijirea copiilor sau aranjamente casnice care limitează oportunităţile de joacă spontană a copiilor

Timp excesiv cu computerele şi televizorul

Medical

Dizabilităţi care afectează activitatea fizică

Sarcina

Anumite medicamente antidepresive sau antipsihotice

Tulburări endocrine şi genetice rare

Copii ai mamelor care au fost diabetice sau au mâncat excesiv în timpul sarcinii

afectează şcolile, facilităţile publice, locurile de muncă şi, sperăm, într-o manieră voluntară, participarea industriei alimentare comerciale.

Impactul excesului de greutate corporală: un model în schimbare

Obezitatea în Statele Unite cauzează un număr substanţial de decese în exces în fiecare an.11 Se poate remarca, totuşi, că ratele mortalităţii legate de obezitate sunt acum mai mici decât erau acum aproximativ 30 de ani.12 Probabil că această schimbare reflectă o îmbunătăţire a managementului medical al factorilor de risc asociaţi cu obezitatea. Chiar şi aşa, o evaluare a acestei situaţii a concluzionat că, cu excepţia cazului în care problema obezităţii poate fi tratată în mod decisiv, adulţii şi copiii de astăzi sunt destinaţi să trăiască o

viaţă mai scurtă şi mai puţin sănătoasă decât părinţii lor,13 răsturnând astfel tendinţele anterioare către o longevitate mai mare.

O observaţie neaşteptată a tendinţelor seculare legate de greutate este că persoanele supraponderale (IMC între 25 şi 29,9) au rate de mortalitate care nu numai că sunt mai mici decât la obezi, dar sunt şi mai mici decât la persoanele slabe. companiile farmaceutice, editorii de cărţi de dietă şi medicii au fost vinovaţi de interes propriu în a atrage atenţia excesivă asupra acestei probleme.14 Cu toate acestea, schimbările în practica medicală, în special în tratarea factorilor de risc cardiovascular, ar putea explica cel puţin parţial acest aparent paradox. Într-adevăr, cu excepţia diabetului de tip 2, în ultimii 40 de ani a existat o reducere marcată a prevalenţei factorilor de risc manifesti clinic, inclusiv TA crescută şi hipercolesterolemia. acţiuni pleiotrope care ar putea îmbunătăţi şi mai mult prognosticul. Este, de asemenea, posibil ca alte mecanisme, discutate mai târziu în contextul obezităţii şi hipertensiunii arteriale, să explice în continuare rezultatele mortalităţii mai bune decât cele aşteptate la persoanele obeze.

Consecinţe suplimentare

Problemele de greutate corporală mare sunt asociate cu o gamă largă de morbidităţi. Acestea includ nu numai factori de risc cardiovascular, cum ar fi hipertensiunea sau anomaliile lipidice, ci şi afecţiuni precum osteoartrita şi colelitiaza.16,17 În mod clar, sindromul metabolic, care atât de des rezultă din obezitate şi predispune la starea de risc ridicat a diabetului de tip 2, este o îngrijorare serioasă. O listă a afecţiunilor comune care sunt cel puţin parţial legate de obezitate este dată în Tabelul 38-2.

Problemele legate de obezitate nu sunt întotdeauna limitate la pacienţii care sunt văzuţi în cabinete cardiovasculare sau în alte practici de specialitate. Nici problemele legate de greutate nu sunt limitate la adulţi. Într-adevăr, copiii obezi sunt foarte expuşi riscului de a dezvolta sindrom metabolic18, iar diabetul de tip 2 a devenit acum diagnosticat frecvent la adolescenţi. Într-un studiu efectuat pe tineri cu vârste cuprinse între 4 şi 20 de ani, s-a arătat că creşterea nivelului de obezitate a fost asociată cu creşteri ale concentraţiilor sanguine de glucoză, insulină şi trigliceride, împreună cu concentraţii sanguine reduse de colesterol HDL (lipoproteine de înaltă densitate). În mod remarcabil, acest studiu a arătat că, în timp ce 50% dintre copiii obezi sever şi 39% dintre copiii obezi moderat au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru sindromul metabolic, nu a existat dovezi pentru acest sindrom la copiii cu greutate corporală normală sau doar moderat crescută.18

Dincolo de impactul său clinic şi societal, obezitatea produce şi consecinţe economice negative puternice. Experţii în cercetarea rezultatelor, utilizând date de la National Health and Nutrition Examination Survey III, au remarcat că în deceniul cuprins între aproximativ 1990 şi 2000 a existat o creştere cu 44% a obezităţii în Statele Unite şi că această problemă a afectat aproape 30% din toţi oamenii care ocupau un loc de muncă obişnuit19. să fie de patru ori mai probabil să ai hipertensiune arterială, de trei ori mai probabil să ai diabet de tip 2 şi de câteva ori mai mult

Tabelul 38-2 Condiţii care pot rezulta din obezitate

Diabet zaharat de tip 2

Dislipidemie

Boala coronariană

Hipertensiune arterială

Fibrilatie atriala

Accident vascular cerebral

Apnee obstructivă de somn

colelitiaza

Cancer de sân în postmenopauză

Carcinom endometrial

Cancer de prostată

Osteoartrita poate avea sindromul metabolic.19 Din nou, în afară de povara umană a acestor probleme, este uşor de observat efectul perturbator şi costisitor al obezităţii asupra economiei.

S-a estimat că costul pierderii de productivitate şi costul direct al îngrijirii morbidităţilor şi limitărilor persoanelor obeze şi supraponderale însumează aproximativ 100 de miliarde de dolari în fiecare an.20 Dacă luăm în considerare unele dintre consecinţele medicale noncardiovasculare ale obezităţii (vezi Tabelul 38-2), s-ar putea argumenta că adevăratele costuri ale acestei afecţiuni sunt şi mai mari.

Cât de frecventă este excesul de greutate?

Tabloul înrăutăţirii în ceea ce priveşte prevalenţa obezităţii este prezentat în Figura 38-1. Aceste date arată o creştere inexorabilă a obezităţii de la începutul anilor 1960 până în 2000, crescând de la aproximativ 14% la 31% din populaţia adultă în acea perioadă. Mai rău, rata de creştere în acea perioadă de 40 de ani sa accelerat de la mijlocul anilor 1970 până în jurul anului 1990 şi a părut să crească şi mai rapid după aceea. Curba pentru americanii care sunt consideraţi supraponderali (IMC între 25 şi 29,9) urmează un contur similar; cu toate acestea, deoarece acest număr ajunsese deja la 45% în 1960, creşterea relativă la 65% până în 2000 nu pare chiar atât de dramatică. Aceste descoperiri indică faptul că abia o treime dintre americani au în prezent o greutate corporală acceptabilă. Informaţii mai detaliate din aceeaşi sursă1 sugerează că, în general, obezitatea este o problemă mai mult în estul statelor decât în vest şi că este ceva mai răspândită în rândul afro-americanilor, în special în rândul femeilor, decât al albilor. După cum sa discutat mai

devreme, copiii de şcoală sunt, de asemenea, din ce în ce mai supraponderali sau obezi: acest lucru este valabil nu numai în Statele Unite21,22, ci şi în Marea Britanie23 şi Asia24,25, unde se presupune că există factori comportamentali similari.

LEGĂTURA DINTRE EXCESUL DE GREUTATE CORPORALĂ ŞI SINDROMUL METABOL CARDIOVASCULAR

Prezenţa obezităţii, chiar şi la adulţii relativ tineri, fără antecedente de evenimente cardiovasculare anterioare, este predictivă pentru anomalii metabolice, cardiovasculare şi renale.26 Clinic

Figura 38-1 Excesul de greutate şi obezitatea după vârstă: Statele Unite, 1960-2000. (Din Trends in Health of Americans. Hyattsville, Md, National Center for Health Statistics, 2003.)

constatările dintr-o cohortă de indivizi pe care am identificat-o prin screening-ul comunitar, împărţiţi în cei care erau fie obezi, fie neobezi, fie hipertensivi, fie normotensivi, sunt prezentate în Tabelul 38-3. În mod clar, nivelurile de LDL-colesterol sunt mai mari, iar nivelurile de HDL-colesterol sunt mai scăzute la persoanele obeze, indiferent dacă sunt sau nu hipertensivi. Nivelurile de trigliceride sunt mai mari la hipertensivii obezi (deşi nu la normotensivii obezi) în comparaţie cu persoanele neobeze. Interesant este că concentraţiile de insulină sunt semnificativ mai mari la persoanele obeze, fie hipertensive, fie normotensive, decât la persoanele slabe; de fapt, nivelurile de insulină la hipertensivii slabi sunt mai mici decât la persoanele obeze normotensive, indicând importanţa clară a obezităţii per se ca factor determinant al rezistenţei precoce la insulină. Prin urmare, constatările cheie asociate cu sindromul metabolic (a se vedea mai târziu pentru definiţii) sunt găsite cu uşurinţă în timpul observaţiilor de rutină în comunitate.26

În aceeaşi cohortă de subiecţi (vezi Tabelul 38-3), obezitatea şi hipertensiunea arterială au fost asociate cu o creştere relativă a indicelui de masă musculară ventriculară stângă măsurat ecocardiografic.26 Deoarece această măsurare a fost luată în considerare în funcţie de dimensiunea corpului, creşterea masei ventriculare stângi la persoanele obeze este o constatare reală şi potenţial importantă. O veste bună pentru persoanele obeze, aşa cum se arată în Tabelul 38-3, este că complianţa arterială totală a acestora (după cum arată măsurarea SV/PP) este de fapt mai mare decât la hipertensivii slabi, ceea ce indică faptul că rigiditatea arterială crescută - cel puţin aşa cum este măsurată prin această tehnică - nu este o problemă majoră în obezitate.

Efecte renale

Două constatări referitoare la funcţia renală la persoanele obeze sunt interesante: (1) Clearance-ul creatininei este mai mare la persoanele obeze, indiferent dacă acestea sunt sau nu hipertensive; şi (2) rata de excreţie a albuminei este, de asemenea, mai mare la persoanele obeze, din nou independent de starea tensiunii arteriale. Se ştie că obezitatea afectează funcţia renală, în special creşterea reabsorbţiei de sodiu27,28, acţiune probabil

mediată de creşterea activităţii simpatice renale.29 Nu se ştie dacă aceste mecanisme simpatice provoacă şi hiperfiltrarea pe care am observat-o la pacienţii obezi26, deşi acest fenomen a fost observat şi de alţi investigatori. sindromul metabolic definit de Organizaţia Mondială a Sănătăţii. În cele din urmă, reabsorbţia crescută a sodiului27,28 găsită în obezitate ar putea contribui, de asemenea, la creşterea volumului plasmatic şi a debitului cardiac - probabil factori importanţi în creşterea tensiunii arteriale sistolice - care sunt tipice acestor indivizi.31

Există dovezi pentru schimbări similare la copii. Un studiu efectuat la copii cu vârsta medie de 13 ani a arătat că excreţia urinară de albumină a fost semnificativ mai mare la tinerii obezi decât la cei cu greutate normală şi că la copiii obezi albuminuria se corelează cu măsurătorile concentraţiilor de insulină şi colesterol în sânge.

La începutul procesului de obezitate, fie la copii, fie la adulţii mai tineri care nu au experimentat încă evenimente cardiovasculare sau renale, există deja manifestări clinice importante asociate cu obezitatea. Acestea includ constatări metabolice care indică rezistenţa la insulină şi anomalii ale lipidelor, precum şi modificări precoce ale structurii şi funcţiei cardiovasculare şi renale. Mai mult, volumul plasmatic crescut şi, eventual, unele modificări regionale ale activităţii simpatice îi fac pe aceşti pacienţi mai vulnerabili la rezultate adverse. Modul în care obezitatea duce la aceste constatări nu este clar, dar există un interes din ce în ce mai mare pentru posibilitatea ca celula adipoasă în sine să fie un mediator important al unora dintre aceste atribute clinice majore ale obezităţii.

Celula grasă: un contributor biologic cheie

O varietate de mecanisme leagă obezitatea şi adipozitatea de rezistenţa la insulină, diabetul şi riscul cardiovascular. În mod tradiţional, celulele adipoase au fost văzute în primul rând ca depozite de energie, în principal sub formă de trigliceride, dar acum este evident că ţesutul adipos poate funcţiona ca un organ endocrin, eliberând o varietate de peptide, citokine, factori de complement şi chiar componente ale sistemului renină-angiotensină în circulaţie.33 Aceste substanţe sunt denumite colectiv adipokine. Un raport în care cercetătorii au studiat expresia genică a citokinelor obţinute din grăsimea subcutanată la femeile obeze de vârstă mijlocie, în special leptina, factorul de necroză tumorală alfa (TNF-a), IL-6, PAI-1 şi adiponectina, oferă o perspectivă interesantă asupra acestor factori. cel mai mare volum de grăsime viscerală. Concentraţiile de insulină a jeun au corelat direct cu expresia genelor TNF-a şi IL-6 din ţesutul adipos. Expresia genei adiponectinei a fost semnificativ mai scăzută la femeile cu sindrom metabolic decât la cele fără acesta. Aceste constatări cu privire la o mai mare importanţă a citokinelor potenţial dăunătoare şi o reducere relativă a factorilor potenţial de protecţie precum leptina şi adiponectina ajută la explicarea unora dintre consecinţele adverse ale obezităţii.34

Un studiu care a folosit clampa hiperinsulinemică euglicemică la bărbaţi de vârstă mijlocie sănătoşi din punct de vedere clinic a clarificat în continuare aceste relaţii.35 Concentraţiile de adiponectină au corelat direct cu ratele de clearance-ul glucozei, în timp ce TNF-a a avut o corelaţie semnificativă, dar inversă, cu clearance-ul glucozei. La aceiaşi pacienţi, grăsimea

corporală totală (măsurată prin absorbţiometrie cu raze X cu energie dual ă) a corelat invers cu adiponectina, dar direct cu TNF-a. Astfel, aceste două adipokine, adiponectina şi TNF-a, au efecte opuse asupra rezistenţei la insulină şi au relaţii inverse cu grăsimea corporală. Acest studiu a confirmat şi relaţia dintre CRP şi TNF-a şi obezitate.35

Sistemul renină-angiotensină

Ţesutul adipos exprimă componente ale sistemului renină-angiotensină, în special angiotensinogenul.36,37 Acest efect este mai pronunţat în grăsimea viscerală decât în subcutanată.36,37 Dacă, într-adevăr, această sursă de activitate a axei reninei promovează efecte sistemice semnificative, ar putea ajuta la explicarea unora dintre constatările renale şi cardiovasculare descrise mai devreme. Cu toate acestea, nu este deloc sigur că angiotensina mediază aceste modificări într-o măsură marcată în obezitate. Descoperirile noastre au indicat, cel puţin la persoanele hipertensive, că masa musculară ventriculară stângă, de exemplu, este mai dependentă de sistemul reninangiotensină la persoanele slabe decât la obezi (pentru care IMC a fost singurul predictor consistent al masei musculare VS); şi, în ceea ce priveşte rigiditatea arterială, insulina plasmatică a jeun, dar nu renina, este predictivă pentru proprietăţile vasculare la pacienţii obezi.38 Este cu totul posibil, totuşi, ca expresia regională a activităţii sistemului renină-angiotensină – nemăsurată în plasmă – să joace un rol în mediarea patologiei cardiovasculare în obezitate.

Rolul sistemului renină-angiotensină în rezistenţa la insulină şi geneza diabetului poate fi deosebit de important. Este bine stabilit că blocanţii sistemului renină-angiotensină, inclusiv blocanţii receptorilor de angiotensină şi inhibitorii ECA, sunt eficienţi în amânarea sau prevenirea diabetului nou debut la pacienţii susceptibili (vezi mai târziu). Mecanismele prin care angiotensina II poate promova rezistenţa la insulină şi accelera apariţia diabetului includ efectele sale asupra microcirculaţiei (în special în muşchii scheletici), semnalizarea insulinei în pancreas, modificări fibrotice în insulite şi acţiuni inhibitoare - inclusiv apoptoza - asupra celulelor I (vezi referinţa 39 pentru revizuire).

Alţi factori care leagă obezitatea de efectele clinice

Sistemul nervos simpatic a fost, de asemenea, implicat ca mediator al efectelor obezităţii asupra funcţiei cardiovasculare şi renale.36,40 Hiperactivitatea simpatică, care poate fi stimulată de rezistenţa la insulină, nu este uniformă. În special, activitatea simpatică renală este îmbunătăţită în obezitate36,41 şi poate contribui la retenţia de sodiu şi de volum care stau la baza hipertensiunii arteriale la astfel de persoane.

Rolul leptinei în sindromul metabolic nu este clar. Cercetătorii ştiu că funcţionează în hipotalamus, unde are activitate de suprimare a apetitului şi poate influenţa fluxul simpatic. Nivelurile de leptina sunt adesea crescute în obezitate, poate din cauza rezistenţei la efectele sale. S-a speculat că obezitatea este asociată cu suprimarea proteinelor de semnalizare a citokinelor din hipotalamus.42 Interesant, leptina a fost, de asemenea, legată de descoperiri precum creşterea masei ventriculare stângi la pacienţii obezi,43 deşi nu este

clar dacă acesta este un efect direct sau este unul mediat prin mecanisme precum creşterea impulsului simpatic care rezultă din efectul central al leptinului.

O ipoteză suplimentară

În general, am presupus că obezitatea este principalul motor al rezistenţei la insulină şi al sindromului metabolic şi nu există nicio îndoială că adipokinele circulante eliberate din ţesutul adipos joacă un rol important în acest sens. Dar este, de asemenea, posibil ca anomaliile intrinseci ale celulelor musculare scheletice şi ale ficatului să joace un rol cheie. Există dovezi convingătoare din studiile care utilizează spectroscopie de rezonanţă magnetică că acizii graşi sunt responsabili pentru inhibarea transportului glucozei stimulate de insulină în celulele musculare scheletice.44 Se pare că rezistenţa la insulină la oameni rezultă din defecte de oxidare a acizilor graşi mitocondriali în aceste celule. Acest lucru determină acumularea intracelulară de acil CoA gras şi diacilglicerol, care, la rândul lor, activează căile de transducţie a semnalului care inhibă semnalizarea insulinei.45

Deficienţa mitocondrială subiacentă poate avea mai multe cauze, inclusiv anomalii genetice; îmbătrânire; sau, în mod obişnuit, creşterea livrării de grăsimi datorită direct aportului caloric ridicat.45 Acest mecanism ar putea ajuta la explicarea de ce persoanele neobeze pot dezvolta şi rezistenţă la insulină şi, de asemenea, de ce o reducere a aportului caloric – chiar dacă obezitatea anterioară încă există – poate oferi o îmbunătăţire clinică imediată a sindromului metabolic.

În sfârşit, înainte de a lua în considerare detaliile clinice ale sindromului metabolic, trebuie remarcat faptul că obezitatea poate avea efecte cardiovasculare care sunt independente de factorii de risc tradiţionali asociaţi cu acest sindrom. De exemplu, dovezile epidemiologice au sugerat că greutatea corporală crescută în sine poate creşte incidenţa insuficienţei cardiace independent de alţi factori de risc.46 Într-adevăr, un raport actual a descris o legătură între afectarea funcţiei diastolice ventriculare stângi, precum şi rezerva contractilă alterată, cu obezitate şi rezistenţă la insulină, din nou la subiecţii fără alte caracteristici ale sindromului metabolic, toţi factorii de risc obozitate asociaţi cu obezitatea suplimentară. disfuncţii endoteliale, grăbindu-se astfel rezultatele adverse cardiovasculare.48

Caracteristicile majore ale sindromului metabolic cardiovascular

Un indicativ al caracteristicilor proteice ale acestui sindrom este că uneori i s-au dat o varietate de denumiri: sindromul X,49 sindromul metabolic, sindromul cardiovascular-metabolic,

Tabelul 38-4 Constatări clinice asociate cu

Sindromul metabolic cardiovascular

Metabolic

Obezitatea centrală

Hiperinsulinemie

Glicemie ridicată sau toleranţă redusă

Colesterol HDL scăzut

Trigliceride ridicate

Particule mici, dense de colesterol LDL

Hiperuricemie

Cardiovascular

Hipertensiune arterială

Disfuncţia endotelială

Hipertrofie ventriculară stângă sau disfuncţie diastolică Rigiditate arterială crescută

Activitate simpatică crescută

Renal

Microalbuminurie

Sensibilitate la sare

Hiperfiltrare (clearance crescut al creatininei)

Trombotică

Niveluri crescute de fibrinogen

Creşterea inhibitorului activator al plasminogenului-1

Inflamator

Creşterea proteinei C reactive, a factorului de necroză tumorală, a interleukinei-6 şi a altor factori inflamatori

şi sindromul de hipertensiune arterială.50,51 Niciunul dintre aceşti termeni nu este în întregime adecvat, deoarece nu includ componentele renale, inflamatorii şi trombotice ale tabloului complet.

Componentele majore ale sindromului sunt enumerate în Tabelul 38-4. Manifestările sindromului pot fi împărţite aproximativ în cinci rubrici: metabolice, cardiovasculare, renale, trombotice şi inflamatorii. Având în vedere numărul mare de itemi enumeraţi în Tabelul 38-4 şi ţinând cont de faptul că probabil există şi alte constatări asociate care ar

putea fi incluse, devine dificil şi chiar arbitrar să se propună o definiţie clinică funcţională a sindromului. Urmează recomandările actuale.

Definiţii curente pentru sindrom

• Grupul de tratament pentru adulţi III (ATP III): Această recomandare, furnizată de Programul naţional de educaţie pentru colesterol (NCEP), bazează diagnosticul pe existenţa a trei dintre următoarele cinci criterii clinice:

Obezitate abdominală: măsurarea taliei >40 inchi (102 cm) la bărbaţi sau >35 inci (88 cm) la femei

Hipertrigliceridemie: >150 mg/dL (1,7 mmol/L)

Colesterol HDL scăzut: <40 mg/dL (1,04 mmol/L) la bărbaţi şi <50 mg/dL (1,3 mmol/L) la femei.

Hipertensiune arterială: >130/85 mm Hg

Nivel ridicat de glucoză a jeun: >100 mg/dL (5,5 mmol/L) (Acest lucru a fost stabilit iniţial la 110 mg/dL, dar a fost redus la 100 mg/dL în recomandările Asociaţiei Americane de Diabet.)

• Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS): Această definiţie a sindromului metabolic necesită dovezi fundamentale pentru rezistenţa la insulină (manifestată prin diabet zaharat de tip 2, toleranţă redusă la glucoză sau niveluri ridicate ale glucozei a jeun) împreună cu două sau mai multe dintre următoarele anomalii:

Hipertensiune arterială: >160/90 mm Hg

Hiperlipidemie: Trigliceride >150 mg/dL (1,7 mmol/L); sau HDL colesterol <35 mg/dL (0,9 mmol/L) la bărbaţi şi <39 mg/dL (1,0 mmol/L) la femei

Obezitate centrală: Raport talie/şold > 0,90 la bărbaţi sau 0,85 la femei; sau un IMC >30 kg/m2

Microalbuminurie: rata de excreţie urinară a albuminei > 20 mg/zi sau un raport albumină-creatinină > 20 mg/g

În linii mari, cele două definiţii sunt similare prin aceea că ambele depind de dovezi pentru obezitatea centrală; rezistenţa la insulină (deşi, strict vorbind, definiţia ATP III permite un diagnostic pozitiv dacă trei dintre constatări sunt prezente, chiar şi în prezenţa unui nivel normal de glucoză a jeun); anomalii ale lipidelor; si TA mare. Diferenţele sunt, totuşi, interesante în ceea ce priveşte BP. Definiţia OMS necesită hipertensiune arterială în stadiul 2, în timp ce criteriul TA pentru ATP III poate fi satisfăcut de o TA care se află încă în ceea ce se numeşte intervalul prehipertensiv. De asemenea, interesant este că definiţia ATP III pentru obezitate poate fi satisfăcută doar de o circumferinţă crescută a taliei (care reflectă importanţa grăsimii viscerale), în timp ce criteriul OMS poate fi îndeplinit, dacă criteriul

talie-şold nu este îndeplinit, pur şi simplu printr-un IMC ridicat. OMS, dar nu şi ATP III, acceptă şi prezenţa microalbuminuriei ca criteriu. Nu există nicio îndoială că această constatare particulară este foarte predictivă atât pentru evenimentele cardiovasculare, cât şi pentru cele renale. Alegerea criteriilor şi chiar diferenţele dintre cele două definiţii evidenţiază dificultatea de a defini complet acest tablou clinic; aproape sigur că aceste definiţii vor continua să evolueze.

Cât de frecvent este sindromul metabolic şi care sunt implicaţiile sale majore?

Aproximativ 24% dintre oamenii din Statele Unite au sindromul metabolic.52 Ratele de prevalenţă sunt similare pentru bărbaţi şi femei, cu excepţia afro-americanilor, unde femeile sunt cu 50% mai multe şanse decât bărbaţii de a avea sindromul, şi în rândul persoanelor de origine mexicană, care au aproximativ 25% mai multe şanse decât alte grupuri etnice de a avea acest sindrom. Înaintarea în vârstă, cel puţin între anii 20 şi 60, pare să fie, de asemenea, legată de o creştere a prevalenţei.

Printre subpopulaţiile cu risc ridicat, sindromul metabolic este deosebit de frecvent. De exemplu, printre persoanele cu boală coronariană diagnosticată, prevalenţa sindromului metabolic (aşa cum este definit de criteriile ATP III) a fost raportată a fi de aproximativ 50%. Nu este surprinzător că pacienţii coronarieni cu dovezi pentru sindrom sunt mai susceptibili de a avea boală severă şi un prognostic mai prost decât cei care nu o au.53

În general, sindromul metabolic prezice consecinţe grave asupra sănătăţii. O urmărire longitudinală a bărbaţilor de vârstă mijlocie, fără afecţiuni cardiovasculare sau alte boli majore la debutul studiului, a constatat că cei cu dovezi pentru sindromul metabolic aveau o probabilitate de trei ori mai mare de a avea un eveniment fatal de orice cauză decât cei care nu au avut acest sindrom.54 Într-un studiu observaţional similar, nu numai mortalitatea, ci şi incidenţa accidentului vascular cerebral şi a evenimentelor cardiovasculare s-a dovedit a fi prezenţa puternic crescută a sindromului metabolic55.

Antecedente ale sindromului metabolic cardiovascular

Pe baza discuţiei anterioare, este uşor de argumentat că obezitatea este cauza principală a sindromului metabolic. Dar la fel cum nu toate persoanele obeze manifestă sindromul metabolic, este posibil să se dezvolte sindromul fără a fi obezi clinic. De fapt, atât ghidurile ATP III, cât şi OMS pot fi îndeplinite de alte criterii decât mărirea circumferinţei taliei sau creşterea IMC.

Deşi s-a susţinut în mod convingător că rezistenţa la insulină este un mediator major al sindromului metabolic cardiovascular56, posibilitatea unei predispoziţii genetice a fost ridicată de un model familial observat la unii pacienţi. Cu siguranţă, în contextul a ceea ce s-a numit sindromul de hipertensiune arterială – care, în esenţă, este o formă comună a sindromului metabolic care include TA crescută fără echivoc – există dovezi că modificările cardiovasculare şi renale pot apărea într-un stadiu incipient al vieţii.

Tendinţe familiale

Este dificil de atribuit cauze specifice pentru constatările clinice care apar în generaţiile succesive ale unei familii. Ar putea foarte bine să existe o bază genetică, dar, în acelaşi timp, pentru că membrii familiei adoptă adesea obiceiuri alimentare şi stil de viaţă similare, asemănarea ar putea reflecta pur şi simplu o comunalitate a mediului de viaţă. Totuşi, constatările anormale la descendenţii relativ tineri normotensivi ai părinţilor hipertensivi sugerează că ar putea exista antecedente pentru sindromul metabolic la unii indivizi care sunt independente de obezitatea ulterioară.

Într-o cohortă de adulţi tineri identificaţi prin screening, cei cu TA normale care aveau antecedente familiale pozitive de hipertensiune arterială (fie prin unul sau ambii părinţi sau fraţi) au fost comparaţi în funcţie de vârstă şi greutate corporală cu adulţi tineri care nu au avut un astfel de istoric familial. Activitatea reninei plasmatice şi măsurătorile norepinefrinei au avut, de asemenea, tendinţa de a fi mai ridicate. Mai mult, masa musculară a ventriculului stâng a fost mai mare şi a existat un raport E/A mai scăzut la măsurarea eco-Doppler,57 indicând o dependenţă mai mare a umplerii diastolice de contracţia atrială tardivă, probabil datorită rigidizării precoce a ventriculului stâng. Complianţa arterială, în special cea măsurată în microcirculaţie, a fost, de asemenea, mai scăzută (indicând o mai mare rigiditate arterială) la cei cu antecedente familiale pozitive.58

Dovezile indică faptul că antecedentele familiale pozitive de hipertensiune arterială sunt predictive pentru clearance-ul creatininei crescut (hiperfiltrare) la descendenţii normotensivi.50 S-a dovedit, de asemenea, că copiii normotensivi ai părinţilor hipertensivi au o activitate simpatică crescută.59 Aceste constatări par să fie independente de obezitate, deşi s-a raportat separat că copiii obezi (la copiii lor normali) sunt mai probabil să aibă greutate timpurie decât cei normali. microalbuminurie.60 Aceste constatări susţin afirmaţia că factorii genetici – şi nu doar obezitatea dobândită – ar putea juca un rol important în geneza sindromului metabolic cardiovascular.61

Problema hipertensiunii arteriale

Mai devreme, discutând despre „sindromul de hipertensiune arterială”, sa subliniat că unii dintre mediatorii aspectelor cardiovasculare şi renale ale acestei forme a sindromului metabolic cardiovascular păreau să difere între hipertensivii obezi şi cei slabi. La persoanele obeze, greutatea corporală şi nivelurile de insulină au părut a fi cele mai predictive pentru anomaliile clinice, în timp ce la pacienţii slabi pare să existe o participare mai mare a sistemului renină-angiotensină şi a sistemului simpatic. În plus, nivelurile de lipide şi insulină (aşa cum sunt rezumate în Tabelul 38-3) au diferit între grupurile de hipertensiune obezi şi slabi.26

Există şi alte diferenţe importante între hipertensivii obezi şi slabi. Hemodinamica fundamentală a celor două forme de hipertensiune arterială depinde de mecanisme separate: La hipertensivii obezi, reflectând probabil tendinţa lor de retenţie de sodiu şi volum, hipertensiunea se caracterizează în principal printr-o creştere a volumului sistologic (debitul cardiac), dar cu o rezistenţă periferică normală; la hipertensivii slabi, reflectând

probabil dependenţa lor de o activitate neuroumorală crescută, debitul cardiac este normal, dar rezistenţa periferică este crescută.62-64

Poate cea mai semnificativă diferenţă între hipertensivi obezi şi hipertensivi slabi este descoperirea aparent paradoxală că pacienţii hipertensivi obezi au de fapt un prognostic pe termen lung mai bun în ceea ce priveşte mortalitatea şi morbiditatea cardiovasculară. mai devreme)—pacienţii slabi par să aibă un prognostic mai prost.67 În contextul hipertensiunii arteriale, pacienţii obezi au un avantaj aparent chiar şi atunci când toţi ceilalţi factori de risc sunt luaţi în considerare.66 Trebuie subliniat, totuşi, că, deşi pacienţii obezi hipertensivi par să aibă rezultate mai bune decât hipertensivii slabi, ei au totuşi un prognostic mai prost decât controlul normotensiv66665.

Explicaţiile pentru aceste rezultate disparate nu sunt imediat evidente. Chiar dacă pacienţii slabi pot fi mai dependenţi de renină şi mecanismele simpatice pentru unele dintre leziunile lor cardiovasculare şi renale, o revizuire detaliată a studiilor în care au fost furnizate astfel de măsurători neuroendocrine nu a arătat nicio tendinţă consistentă care să indice că aceste sisteme au fost activate în oricare dintre tipurile de hipertensiune. cu TA normală.26

O linie de cercetare mai promiţătoare s-a concentrat nu pe valorile de repaus ale sistemelor, ci pe reactivitatea lor la stres. După cum se arată în Figura 38-2, în timpul testării standardizate pe banda de alergare, au existat creşteri semnificativ mai mari ale activităţii reninei plasmatice la hipertensivii slabi decât la hipertensivii obezi; de asemenea, au existat creşteri semnificativ mai mari ale epinefrinei plasmatice la cei slabi decât la grupurile obeze. De remarcat este faptul că constatările la pacienţii obezi şi slabi normotensivi sunt practic identice cu cele din grupele hipertensive corespunzătoare (vezi Fig. 38-2). Dacă facem presupunerea rezonabilă că constatările la persoanele slabe cu TA normală reprezintă răspunsul fiziologic adecvat la testele de stres, atunci se poate concluziona că obezi

util în caracterizarea în continuare a abordărilor terapeutice optime ale acestor diferite tipuri de hipertensiune arterială. Studiile caracteristicilor genetice ar fi, de asemenea, de interes: Pacienţii cu hipertensiune obeză şi slabă au două forme genetice separate de hipertensiune arterială? Sau, în cazul particular al persoanelor obeze, hipertensiunea arterială poate fi atribuită parţial sau chiar în întregime factorilor de mediu?

PREVENIREA SI TRATAMENTUL OBEZITATII SI A SINDROMULUI METABOLIC

Figura 38-2 Modificări ale activităţii reninei plasmatice şi ale concentraţiilor plasmatice de epinefrină în timpul testării pe banda de alergare la pacienţii obezi şi slabi hipertensivi şi la

voluntari normotensivi. Prin ANOVA bidirecţională, diferenţele dintre subiecţii obezi şi slabi au fost semnificative, dar nu şi diferenţele dintre hipertensivi şi normotensivi. (Din Melnik TA, Rhoades SJ, Wales KR, et al: Copii de şcoală supraponderali în New York City: Estimări şi caracteristici de prevalenţă. Int J Obes Relat Metab Disord 1998:22: 7-13.)

indivizii – fie hipertensivi, fie normotensivi – prezintă un răspuns neuroendocrin inhibat la acest tip de stimulare.26 Această descoperire ar putea explica fie un posibil mecanism de protecţie la persoanele hipertensive obezi, fie rezultatele neaşteptat mai slabe la pacienţii hipertensivi slabi. Alte date susţin, de asemenea, conceptul de reactivitate neuroendocrină mai mare la pacienţii hipertensivi slabi.69 Luat împreună cu gama completă de diferenţe clinice dintre cele două grupuri de hipertensivi, se poate presupune că acestea reprezintă două entităţi clinice distincte.

Chiar dacă nu avem dovezi mecanice directe că hipertensiunea dependentă de volum poate fi mai benignă decât hipertensiunea dependentă de vasoconstrictor, există o consecinţă clinică clară. O analiză interesantă de subgrup derivată din Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP) a demonstrat că agentul diuretic clortalidonă a fost deosebit de eficient în îmbunătăţirea rezultatelor bolilor cardiovasculare la pacienţii vârstnici hipertensivi supraponderali şi obezi, dar de fapt părea să agraveze morbiditatea şi mortalitatea la pacienţii slabi. abordarea obezităţii este o reducere a consumului de energie şi o creştere a activităţii fizice. Într-o societate care este foarte conştientă de aspectul personal, puţini, dacă există, oameni obezi nu sunt conştienţi de starea lor şi nu au făcut numeroase încercări de a face faţă acesteia. Dar această problemă, care, în mintea celor suficient de norocoşi să fie slabi, reflectă auto-indulgenţa sau lipsa de voinţă a contemporanilor lor mai grei, este evident mai complexă.

Un studiu inovator a comparat nivelurile de activitate din timpul vieţii zilnice de rutină a voluntarilor uşor obezi şi slabi.71 Senzorii corporali au fost utilizaţi pentru a măsura cu atenţie schimbările de postură şi mişcare (numite termogeneza activităţii fără exerciţiu) în mod continuu pe o perioadă de 10 zile de observaţie. S-a constatat că persoanele obeze stăteau pe scaun cu 2 ore mai mult în fiecare zi decât omologii lor slabi. Interesant este că atunci când, în cadrul studiului, persoanele obeze au slăbit, iar persoanele slabe s-au îngrăşat – eliminând astfel în mare măsură diferenţa de greutate dintre grupuri – modelele lor de activitate au rămas constante. Anchetatorii au ajuns la concluzia că acest tip de activitate pare să fie determinată biologic, mai degrabă decât guvernată de greutatea corporală, şi astfel creează posibilitatea ca diferenţele genetice să joace un rol important în dezvoltarea obezităţii. Grupul slab consumat cu aproximativ 350 de calorii pe zi mai mult decât grupul obez, datorită mişcărilor zilnice intense. Acest lucru ar putea fi de mare importanţă deoarece acest tip de activitate, care în general nu poate fi măsurat în cadrul clinic standard, ar putea explica o diferenţă de până la 30 lb în greutatea corporală pe parcursul unui an. Astfel, ipotezele noastre tradiţionale despre dietă şi exerciţii fizice ar putea simplifica excesiv problema obezităţii.

Abordări practice

Strategiile de abordare a acestei probleme pot fi împărţite, în linii mari, în trei grupuri. Mai întâi sunt acele strategii care vizează prevenirea sau inversarea obezităţii. Apoi, există cele care vizează persoanele care au deja dovezi pentru sindromul metabolic, care se concentrează atât pe prevenirea sau inversarea obezităţii, cât şi pe prevenirea progresiei rezistenţei la insulină în diabet clinic de tip 2. În sfârşit, pe lângă primele două strategii, există tratamente care vizează factorii de risc asociaţi cu sindromul metabolic şi protecţia împotriva evenimentelor cardiovasculare şi renale.

Problema obezităţii nu are soluţii simple. Politica publică rămâne o piatră de temelie a prevenirii şi soluţionării acestei probleme. Cu siguranţă, mediul tradiţional de îngrijire a sănătăţii poate fi doar o mică parte a unei astfel de campanii. Trebuie să existe o concentrare puternică în şcoli şi alte locuri de educaţie, inclusiv colegii. Începerea acestei educaţii de la o vârstă fragedă este în mod clar importantă, şi chiar şi creşele şi grădiniţele, precum şi cele după şcoală şi de zi, trebuie să se concentreze pe predarea unor bune obiceiuri alimentare copiilor mici şi pe asigurarea unor diete adecvate.6,7 Educarea părinţilor, precum şi a copiilor, despre alegerea alimentară corectă este esenţială, precum şi asigurarea unor facilităţi adecvate de exerciţii fizice. Bisericile şi alte lăcaşuri de cult, locurile de muncă şi cluburile sunt alte locuri din comunitate în care această problemă răspândită poate fi abordată.

Colegiul American al Medicilor a publicat ghiduri pentru managementul obezităţii.72 După cum se arată în Figura 38-3, algoritmul recomandat depinde în principal de pierderea în greutate, dietă, exerciţii fizice şi alte modificări adecvate ale stilului de viaţă. Terapia medicamentoasă este privită ca un adjuvant la un regim de stil de viaţă structurat care este adaptat pacienţilor individuali.

Există incertitudine cu privire la dietele optime care trebuie recomandate pentru managementul obezităţii. În mod tradiţional, am folosit diete cu conţinut scăzut de grăsimi şi am încercat să reducem cât mai mult aportul caloric. Această abordare, având suficient timp, poate, fără îndoială, să reducă eficient greutatea corporală, mai ales dacă este însoţită de un regim adecvat de exerciţii aerobe. Pe lângă faptul că contribuie la pierderea în greutate, exerciţiile fizice au şi un efect benefic asupra sensibilităţii la insulină, deşi are efecte inconsistente asupra biomarkerilor inflamatori, măsuraţi prin nivelurile de proteină C reactivă şi adiponectină.73

Există un mare interes actual în utilizarea dietelor cu conţinut scăzut de carbohidraţi (uneori denumite diete cetogenice). Această abordare a fost populară în rândul publicului laic, deoarece nu numai că rezultatele, în ceea ce priveşte greutatea corporală redusă, sunt relativ prompte, dar nu există o nevoie imperioasă de a practica negarea în ceea ce priveşte cantităţile de alimente consumate. Strict vorbind, atâta timp cât carbohidraţii sunt evitaţi, nu există limitări reale pentru alte tipuri de alimente. Nu există dovezi că această abordare va inversa în mod adecvat sindromul metabolic cardiovascular; dincolo de aceasta, nu există dovezi reale cu privire la efectele acestor diete asupra prognosticului cardiovascular pe

termen lung. Un raport privind efectele pe termen scurt ale unei diete sărace în carbohidraţi, care a avut ca rezultat în mod interesant o reducere semnificativă a aportului de calorii, a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a metabolismului glucozei şi insulinei şi a nivelului lipidelor.74 A fost publicată o revizuire atentă a acestor probleme, împreună cu posibilele beneficii ale diferitelor strategii de exerciţii fizice.75

Terapia cu medicamente

Cei doi agenţi principali care sunt prescrişi în prezent sunt sibutramina, un inhibitor al recaptării serotoninei şi norepinefrinei şi orlistatul, un inhibitor al lipazei pancreatice. Sibutramina produce scăderea poftei de mâncare şi saţietate precoce.76 Acest medicament este eficient în producerea pierderii în greutate atâta timp cât este luat în mod activ. Principalele preocupări de siguranţă sunt creşterile TA şi ale pulsului care apar la unii pacienţi; pentru persoanele cu forme mai severe de hipertensiune arterială, utilizarea acestui agent poate fi discutabilă. O meta-analiză a studiilor care utilizează sibutramină la pacienţi supraponderali sau obezi a demonstrat o pierdere medie în greutate de 4,5 kg în comparaţie cu placebo după 12 luni.77

Efectul principal al orlistatului este de a afecta digestia a aproximativ o treime din grăsimea din dietă. Deoarece acest lucru are ca rezultat o reducere a absorbţiei grăsimilor alimentare, există o reducere a aportului caloric. Cel puţin un studiu a susţinut că, împreună cu terapia nefarmacologică adecvată, acest agent poate reduce incidenţa diabetului nou debut la persoanele obeze.78 Deoarece acest medicament funcţionează prin inducerea unei forme de malabsorbţie, nu este surprinzător că majoritatea efectelor sale secundare simptomatice sunt legate de steatoree. O meta-analiză a studiilor clinice cu orlistat la pacienţii obezi a arătat o pierdere medie în greutate de 2,9 kg după 12 luni de tratament.79

Celelalte două medicamente aprobate de Food and Drug Administration pentru suprimarea apetitului sunt fentermina şi dietilpropiona. Ambele sunt amine simpatomimetice, cu efecte secundare de tahicardie şi palpitaţii, precum şi simptome gastrointestinale. O meta-analiză80 a evidenţiat o eficacitate modestă: pentru fentermină, a existat o pierdere medie în greutate de 3,6 kg şi pentru dietilpropionă, 3,0 kg. Unele dovezi indică faptul că antidepresivele de tip inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, cum ar fi fluoxetina şi sertralina, pot avea efecte de suprimare a apetitului.

Rimonabant este un nou compus care funcţionează în sistemul nervos central ca antagonist al receptorului canabinoid-1. Pe lângă eficacitatea sa în inducerea unei pierderi semnificative în greutate, acest agent a fost supus şi unor studii clinice de succes pentru renunţarea la fumat şi consumul de alcool. Există, de asemenea, motive să credem că acest agent, în afară de inducerea scăderii în greutate, îmbunătăţeşte profilul lipidic.81 Experienţa cu rimonabant este încă relativ limitată deoarece nu a fost încă înregistrat pentru uz general, dar indicaţiile timpurii sunt că este bine tolerat. Dacă acest lucru se dovedeşte a fi cazul, acesta poate deveni un instrument valoros pentru gestionarea

pacienţilor obezi care, în ciuda eforturilor de a adopta schimbări în stilul de viaţă, rămân la greutăţi corporale inacceptabil de mari.

Terapie chirurgicală

În plus faţă de terapia medicamentoasă, procedurile chirurgicale sunt, de asemenea, întreprinse în mod obişnuit pentru pacienţii cu obezitate severă, inclusiv adolescenţii care nu au reuşit să slăbească prin alte mijloace. Deoarece unele dintre aceste intervenţii chirurgicale pot fi efectuate laparoscopic, ele devin din ce în ce mai populare, deşi cu siguranţă nu sunt lipsite de complicaţii. Procedurile precum gastroplastia cu bandă verticală sau bypass-ul gastric sunt, fără îndoială, eficiente în sprijinirea pierderii în greutate. De asemenea, s-a raportat că, împreună cu pierderea lor substanţială în greutate, aceşti pacienţi experimentează îmbunătăţiri semnificative ale componentelor sindromului metabolic, inclusiv tensiunea arterială sistolica, colesterolul total, trigliceridele şi glucoza.82 În plus, beneficiile procedurilor chirurgicale par să persistă pe perioade lungi de timp. O urmărire de 10 ani a pacienţilor suedezi a arătat că scăderea semnificativă în greutate a fost menţinută în această perioadă şi a fost asociată cu o incidenţă redusă a diabetului zaharat şi a hipertensiunii arteriale în comparaţie cu pacienţii care nu au suferit o intervenţie chirurgicală.83

Prevenirea

Într-o notă pozitivă, datele din studiile de prevenire a diabetului indică faptul că chiar şi intervenţiile moderate ale stilului de viaţă prin dietă şi exerciţii fizice la persoanele cu toleranţă redusă la glucoză şi alte aspecte ale sindromului metabolic pot scădea semnificativ incidenţa diabetului de tip 2.84 În special, Programul de Prevenire a Diabetului a demonstrat că o scădere în greutate de cel puţin 5% împreună cu cel puţin 2 până la 2 ore de activitate fizică mai bine structurată de 2 până la 2 ore de o săptămână reducerea diabetului nou debut, comparativ cu nicio modificare a stilului de viaţă. Utilizarea medicamentului antidiabetic metformin a fost la jumătate la fel de eficientă în prevenirea incidentului diabetului zaharat decât modificarea stilului de viaţă numai.85 Figura 38-4 rezumă principalele constatări ale acestui important studiu de 4 ani.

Prevenirea Diabetului

Pe lângă strategiile de slăbire, pot fi abordate şi alte aspecte importante ale sindromului metabolic cardiovascular. Un obiectiv principal în gestionarea acestor pacienţi este prevenirea progresiei sindromului metabolic în tabloul clinic complet al diabetului de tip 2. Cel mai bun succes de până acum a fost cu blocanţii sistemului renină-angiotensină. De exemplu, în studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), efectuat la pacienţi cu risc crescut de evenimente cardiovasculare, dintre care mulţi aveau caracteristici ale sindromului metabolic, un inhibitor ECA a redus diabetul nou debut cu 30% în comparaţie cu placebo86. cu scăderea nivelului de glucoză a jeun la momentul iniţial

Figura 38-4 Diabetul nou debutat pe parcursul a 4 ani de observaţie. Ratele din cele trei braţe sunt semnificativ diferite unele de altele (P < 0,001). (De la Grupul de cercetare al Programului de prevenire a diabetului: Reducerea incidenţei diabetului de tip 2 cu intervenţie în stilul de viaţă sau metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.)

(110 până la 125 mg/dL), utilizarea terapiei pe bază de diuretice a fost asociată cu o conversie mai mare de 50% la diabet zaharat până la sfârşitul studiului de 4 ani. Această conversie a fost semnificativ mai mică cu un inhibitor ECA decât cu un diuretic, deşi încă îngrijorător de mare (36%) la aceşti pacienţi foarte susceptibili.87

La pacienţii hipertensivi cu risc înalt din studiul LIFE, blocantul receptorilor de angiotensină losartanul a redus diabetul nou debut cu 25% în comparaţie cu atenololul fl-blocant.88 În studiul VALUE, efectuat de asemenea la pacienţii hipertensivi cu risc crescut, valsartanul a fost cu 23% mai eficient decât amlodipina în prevenirea diabetului. Aceasta a fost o constatare semnificativă, deoarece blocanţii canalelor de calciu – spre deosebire de diuretice sau de blocanţii fl – pot avea unele efecte uşor benefice asupra metabolismului glucozei, făcând astfel descoperirea cu valsartan deosebit de importantă.89

Agentul antidiabetic oral metformin s-a dovedit, de asemenea, a fi eficient în prevenirea diabetului.85 De mare interes sunt, de asemenea, medicamentele receptorului activat de proliferare peroxizomală (PPAR), care afectează regulatorii transcripţionali nucleari care guvernează rezistenţa la insulină, precum şi profilurile lipidice şi probabil alţi factori care influenţează geneza bolii vasculare. Funcţia cardiacă poate fi, de asemenea, îmbunătăţită: un studiu cu pioglitazonă la pacienţii hipertensivi a demonstrat o îmbunătăţire a funcţiei diastolice ventriculare stângi, care a fost cel mai evidentă la cei ale căror măsurători de sensibilitate la insulină au fost îmbunătăţite, cel mai probabil reflectând creşteri ale adiponectinei şi metaloproteinazei matricei (MMP-2) produse de acest agent90. Tiazolidindione, deja cunoscute ca fiind eficiente în tratarea diabetului de tip 2, se poate dovedi, de asemenea, că previn sau întârzie diabetul.91 În mod similar, un studiu clinic major cu agentul antidiabetic nateglinidă este în prezent în curs de desfăşurare la pacienţii susceptibili pentru a măsura capacitatea sa potenţială de a preveni sau întârzia diabetul de tip 2.92

Alte Abordări

Din punctul de vedere al clinicianului practicant, scopul de a gestiona pacientii cu obezitate si anomaliile asociate este de a-i proteja de evenimentele cardiovasculare. Controlul riguros al hipertensiunii arteriale şi al anomaliilor lipidelor sunt pietrele de temelie ale terapiei. Blocanţii sistemului renină-angiotensină au multe de oferit deoarece, pe lângă reducerea ratei diabetului nou debut, reduc microalbuminuria şi previn progresia acesteia către nefropatie diabetică.93 În plus, la pacienţii care manifestă deja nefropatie, aceştia pot reduce semnificativ progresia către boala renală în stadiu terminal94,95. agenţi care pot media bolile cardiovasculare la pacienţii obezi. De exemplu, s-a demonstrat că olmesartanul reduce CRP, TNF şi interleukina-6 pe parcursul a 3 luni de tratament la pacienţii hipertensivi cu risc crescut.96

Unii blocanţi ai receptorilor de angiotensină par să aibă efecte relevante, independent de blocarea lor a angiotensinei II, care se bazează pe acţiunile lor parţiale PPAR-y. Studiile in vitro au demonstrat că atât telmisartanul, cât şi irbesartanul stimulează expresia adiponectinei, iar studiile pe un model de şobolan obez au arătat atenuarea depleţiei adiponectinei împreună cu o sensibilitate îmbunătăţită la insulină atunci când a fost administrat irbesartan.97

Comunităţile clinice şi de cercetare recunosc acum obezitatea şi sindromul metabolic cardiovascular ca precursori ai diabetului şi evenimentelor cardiovasculare şi renale majore. Utilizarea în creştere a medicamentelor moderne deja discutate, împreună cu noi tipuri de agenţi PPAR, statine mai puternice şi terapii antiplachetare, care, împreună cu terapia antihipertensivă eficientă, ar putea reduce consecinţele clinice care decurg din sindromul metabolic, indică o conştientizare largă a acestor probleme. Aceste terapii inovatoare au potenţialul de a completa rezultatele strategiilor eficiente de stil de viaţă.

O ultimă avertizare

În ciuda acceptării largă a sindromului metabolic ca o entitate clinică importantă, unii observatori semnificativi au ridicat o notă de precauţie. O declaraţie comună a Asociaţiei Americane de Diabet şi a Asociaţiei Europene pentru Studiul Diabetului subliniază că, în timp ce unii factori cheie de risc cardiovascular tind să se grupeze şi, probabil, sunt legaţi de obezitate şi rezistenţă la insulină în multe cazuri, termenul „sindrom" nu este pe deplin justificat. mecanisme. Aceşti experţi recomandă tratarea tuturor factorilor de risc cardiovascular într-un mod adecvat, indiferent dacă indivizii îndeplinesc sau nu criteriile actuale de diagnosticare a sindromului metabolic. Din punct de vedere pragmatic, acest sfat confirmă ceea ce fac deja clinicienii responsabili.

Referinţe

Mansah GA, Mokdad AH, Ford E şi colab.: Obezitate, sindrom metabolic şi diabet de tip 2: epidemii emergente şi implicaţiile lor cardiovasculare. Cardiol Clin 2004;22:485-504.

National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute: Ghiduri clinice privind identificarea, evaluarea şi tratamentul supraponderalităţii şi obezităţii la adulţi. Bethesda, Md, Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică, 1998.

Eckel RH, Krauss RM: Asociaţia Americană a Inimii Apel la acţiune: Obezitatea ca factor de risc major pentru boala coronariană. Circulation 1998;97:2099-100.

Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, et al: Epidemia continuă a obezităţii în Statele Unite. JAMA 2001;286: 1195-200.

Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane al Statelor Unite, Serviciul de Sănătate Publică. Apelul Chirurgului General la Acţiune pentru Prevenirea şi Reducerea Excesului de greutate

și Obezitatea: 2001. Rockville, Md, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Serviciul de Sănătate Publică. Biroul Chirurgului General, 2001.

Story M, Sherwood NE, Himes JH, et al: Un program de prevenire a obezității după școală pentru fetele afro-americane: Studiul pilot Minnesota GEMS. Ethn Dis 2003;13(Suppl 1):S54-64.

Mo-suwan L, Pongprapai S, Junjana C și colab: Efectele unui studiu controlat al unui program de exerciții la școală asupra indicilor de obezitate ai copiilor preșcolari. Am J Clin Nutr 1998; 68:1006-11.

Neumark-Sztainer D, Story M, Hannan PJ și colab.: New Moves:

un program școlar de prevenire a obezității pentru fete adolescente. Prev Med 2003;37:41-51.

Taylor CB, Fortmann SP, Flora J, și colab: Efectul educației comunitare pe termen lung asupra sănătății asupra indicelui de masă corporală. Proiectul din cinci orașe Stanford. Am J Epidemiol 1991;134:235-49.

Wylie-Rosett J, Swencionis C, Peters MH, et al: O intervenție de reducere a greutății care optimizează utilizarea timpului medicului, scade nivelul de glucoză și crește nivelul de colesterol HDL la adulții în vârstă.

J Am Diet Assoc 1994;94:37-42.

Allison D, Fontaine K, Manson J, et al: Decese anuale atribuibile obezității în Statele Unite. JAMA 1999;282:1530-8.

Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF și colab.: Decese în exces asociate cu subponderalitate, supraponderalitate și obezitate. JAMA 2005;293:1861-7.

Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC și colab.: O potențială scădere a speranței de viață în Statele Unite în secolul 21.

N Engl J Med 2005;352:1138-45.

Kolata G: Încă contează pe numărarea caloriilor. New York Times, 29 aprilie 2005, p. C1.

Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL și colab.: Tendințe seculare în factorii de risc pentru bolile cardiovasculare în funcție de indicele de masă corporală la adulții din SUA. JAMA 2005;239:1868-74.

Must A, Spadano J, Coakley EH, et al: Povara bolii asociată cu supraponderalitatea și obezitatea. JAMA 1999;282: 1523-9.

Ness-Abramof R, Nabriski D, Apovian CM: Terapia medicală pentru obezitate: prezent și viitor. IMAJ 2004;6:760-5.

Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al: Obezitatea şi sindromul metabolic la copii şi adolescenţi. Obstet Gynecol Surv 2004;59:822-4.

Hertz RP, Unger AN, McDonald M, et al: Impactul obezităţii asupra limitărilor de muncă şi a factorilor de risc cardiovascular în forţa de muncă din SUA. J Occup Environ Med 2004;46:1196-203.

Wolf AM, Colditz GA: Estimările actuale ale costului economic al obezităţii în Statele Unite. Obes Res 1998;6:97-106.

Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, et al: Prevalenţa supraponderală în rândul copiilor preşcolari din Statele Unite, 1971 până în 1994. Pediatrie 1997;99El.

Melnik TA, Rhoades SJ, Wales KR, et al: Copii de şcoală supraponderali în New York City: Estimări şi caracteristici de prevalenţă. Int J Obes Relat Metab Disord 1998:22:7-13.

Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ: Diabet zaharat de tip 2 la copiii din Marea Britanie - o problemă emergentă. Diabet Med 2000;17: 867-71.

Kitagawa T, Owada M, Urakami T şi colab.: Incidenţa crescută a diabetului zaharat non-insulino-dependent în rândul şcolilor japonezi se corelează cu un aport crescut de proteine şi grăsimi animale. Clin Pediatr (Phila) 1998;37:111-5.

Wei JN, Sung FC, Lin CC şi colab.: Supravegherea naţională a diabetului zaharat de tip 2 la copiii din Taiwan. JAMA 2003;290:1345-50.

Weber MA, Neutel JM, Smith DHG: Proprietăţi clinice contrastante şi răspunsuri la efort la pacienţii obezi şi slabi hipertensivi. JACC 2001;37:169-74.

Hall JE: Mecanismele renale şi cardiovasculare ale hipertensiunii arteriale în obezitate. Hypertension 1994;23:381-94.

Hall JE, Brands MW, Dixon WN şi colab.: Funcţia renală a hipertensiunii induse de obezitate şi hemodinamică sistemică. Hipertensiune arterială 1993;22:292-9.

Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL şi colab: Mecanisme neuronale în hipertensiunea umană legată de obezitate. J Hypertens 1999;17: 1125-33.

Ribstein J, du Callar G, Mimran A: Efecte renale combinate ale supraponderalităţii şi hipertensiunii arteriale. Hypertension 1995;26:610-5.

Frohlich ED, Messerli FH, Reisin E şi colab.: Problema obezităţii şi hipertensiunii arteriale. Hypertension 1983:5(Suppl III):71-8.

Csernus K, Lanyi E, Erhardt E şi colab.: Efectul obezităţii infantile şi al factorilor de risc cardiovascular legaţi de obezitate asupra excreției de proteine glomerulare şi tubulare. Eur J Pediatr 2005;164:44-9.

Ahima RS, Flier JS: Țesutul adipos ca organ endocrin. Trends Endocrinol Metab 2000;11:327-32.

You T, Yang R, Lyles MF şi colab.: Exprimarea genei citokinei ţesutului adipos abdominal: Relaţia cu obezitatea şi factorii de risc metabolici. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;288:E741-7.

Behre CJ, Fagerberg B, Hulten LM şi colab: Asocierea reciprocă a adipocitokinelor cu rezistenţa la insulină şi proteina C reactivă la bărbaţii sănătoşi clinic. Metabolism 2005;54:439-44.

Hall JE, Crook ED, Jones DW şi colab.: Mecanisme ale bolilor cardiovasculare şi renale asociate cu obezitatea. Am J Med Sci 2002;324:127-37.

Fukuda N, Satoh C, Hu WY şi colab.: Angiotensina II endogenă suprimă semnalizarea insulinei în celulele musculare netede vasculare de la şobolanii hipertensivi spontan. J Hypertens 2001;19:1651-8.

Weber MA, Smith DHG, Neutel JM: Roluri diferite ale masei corporale şi ale sistemului renină-angiotensină în mediarea sindromului de hipertensiune arterială. Am J Nephrol 2000;20:169-74.

McFarlane SI, Kumar A, Sowers JR: Mecanisme prin care inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei previn diabetul şi bolile cardiovasculare. Am J Cardiol 2003;19:30H-7H.

Reaven GM, Lithell H, Landsberg L: Hipertensiune arterială şi anomalii metabolice asociate - rolul rezistenţei la insulină şi al sistemului simpatoadrenal. N Engl J Med 1996;334:374-81.

Zhang R, Reisin E: Obezitate-hipertensiune arterială: efectele asupra sistemelor cardiovasculare şi renale. Am J Hypertens 2000; 13:1308-14.

Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, et al: Hipertensiunea asociată obezităţii: noi perspective asupra mecanismelor. Hipertensiune arterială 2005;45:9-14.

Paolisso G, Tagliamonte MR, Galderisi M, et al: Nivelul leptinei plasmatice este asociat cu grosimea peretelui miocardic la bărbaţii hipertensivi rezistenţi la insulină. Hypertension 1999;34:1047-52.

Dresner A, Laurent D, Marcucci M şi colab: Efectele acizilor graşi liberi asupra transportului de glucoză şi activităţii fosfatidilinozitolului 3-kinazei asociate IRS-1. J Clin Invest 1999;103:253-9.

Lowell BB, Shulman GI: Disfuncţia mitocondrială şi diabetul de tip 2. Science 2005;307:384-7.

Kenchaiah S, Evans JC, Levy D şi colab.: Obezitatea şi riscul de insuficienţă cardiacă. N Engl J Med 2002;347:305-13.

Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, et al: Efectele insulinei asupra funcţiilor ventriculare stângi în timpul exerciţiului dinamic la subiecţii supraponderali şi obezi. Eur Heart J 2005;26:1205-12.

Fornoni A, Raij L: Sindrom metabolic şi disfuncţie endotelială. Curr Hypertension Rep 2005;7:88-95.

Asociaţia Americană de Diabet: Rolul factorilor de risc cardiovascular în prevenirea şi tratamentul bolilor macrovasculare în diabet. Diabetes Care 1989;12:573-9.

Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF şi colab.: Ereditatea şi hipertensiunea arterială: impactul asupra caracteristicilor metabolice. Am Heart J 1992;124:435-40.

Weber MA, Smith DHG, Neutel JM şi colab: Caracteristicile cardiovasculare şi metabolice ale hipertensiunii arteriale. Am J Med 1991; 91:4S-10S.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalenţa sindromului metabolic în rândul adulţilor din SUA: Constatări ale celui de-al treilea Sondaj naţional de examinare a sănătăţii şi nutriţiei. JAMA 2002;287: 356-9.

Solymoss BC, Bourassa MG, Lesperance J, et al: Incidenţa şi caracteristicile clinice ale sindromului metabolic la pacienţii cu boală coronariană. Coron Artery Dis 2003;14:207-12.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA şi colab.: Sindromul metabolic şi mortalitatea totală şi bolile cardiovasculare la bărbaţii de vârstă mijlocie. JAMA 2002;288:2709-16.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T şi colab.: morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară asociate cu sindromul metabolic. Diabetes Care 2001;24:683-9.

Reaven GM: Banting lecture 1988. Rolul rezistenţei la insulină în boala umană. Diabet 1988;37:1595-607.

Graettinger WF, Neutel JM, Smith DHG şi colab.: Alterări de umplere diastolică a ventriculului stâng la adulţii tineri normotensivi cu antecedente familiale de hipertensiune sistemică. Am J Cardiol 1991; 68:51-6.

Weber MA, Smith DHG, Neutel JM şi colab.: Proprietăţile arteriale ale hipertensiunii precoce. J Human Hypertens 1991;5:417-23.

Grunfeld B, Balzareti M, Romo M, et al: Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. Hypertension 1994;23(Suppl 1):I12-I15.

Csernus K, Lanyi E, Erhardt E şi colab.: Efectul obezităţii infantile şi al factorilor de risc cardiovascular legaţi de obezitate asupra excreţiei de proteine glomerulare şi tubulare. Eur J Pediatr 2005;164:44-9.

Grupa L: Genetica sindromului metabolic. Br J Nutr 2000; 83:S39-48.

Reisin E, Hutchinson HG: Obezitate-hipertensiune arterială: Efecte asupra sistemului cardiovascular şi renal - abordarea terapeutică. În Oparil S, Weber MC (eds): Hipertensiune. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp. 206-10.

Schmieder RD, Messerli FH: Obezitatea influenţează afectarea precoce a organelor ţintă la pacienţii hipertensivi? Tiraj 1993;87: 1482-8.

Licata G, Scaglione R, Capuana G, et al: Hypertension in obeze subjects: Distinct hypertensive subgroup. J Hum Hypertens 1990;4:37-41.

Barrett-Connor E, Khaw K: Este hipertensiunea mai benignă atunci când este asociată cu obezitatea? Circulation 1985;72:53-60.

Carman WJ, Barrett-Connor E, Sowers M, et al: Hipertensiune/factori de risc: Risc mai mare de mortalitate cardiovasculară în rândul persoanelor hipertensive slabe din Tecumesh, Michigan. Circulation 1994;89:703-11.

Goldbourt U, Holtzman E, Chen-Mandelzweig L, şi colab: Risc sporit de mortalitate prin boală coronariană la bărbaţii hipertensivi slabi. Hypertension 1987;10:22-8.

Corry DB, Tuck ML: Obezitate, hipertensiune arterială şi activitatea sistemului nervos simpatic. Curr Hypertens Rep 1999;1:119-26.

Reims HM, Fossum E, Hoieggen A şi colab.: Supraactivitatea medulară suprarenală la bărbaţi tineri hipertensivi slabi, limită. Am J Hypertens 2004;17:611-18.

Wassertheil-Smoller S, Fann C, Allman RM, et al: Relaţia dintre masa corporală scăzută şi deces şi accident vascular cerebral în programul hipertensiunii sistolice la vârstnici. Arch Intern Med 2000;160:494-500.

Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK şi colab.: Variaţia interindividuală în alocarea posturii: Rol posibil în obezitatea umană. Science 2005;307:584-6.

Snow V, Barry P, Fitterman N, şi colab: Managementul farmacologic şi chirurgical al obezităţii în îngrijirea primară: un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor. Ann Intern Med 2005;142:525-31.

Marcell TJ, McAuley KA, Traustadottir T şi colab: Antrenamentul fizic nu este asociat cu niveluri îmbunătăţite de proteină C reactivă sau adiponectină. Metabolism 2005;54:533-41.

Boden G, Sargrad K, Homko C şi colab.: Efectele unei diete sărace în carbohidraţi asupra apetitului, a nivelului de glucoză din sânge şi a rezistenţei la insulină la pacienţii obezi cu diabet de tip 2. Ann Intern Med 2005;142:403-11.

Volek JS, Vanheest JL, Forsythe CE: Dietă şi exerciţii fizice pentru pierderea în greutate: O revizuire a problemelor actuale. Sports Med 2005;35:1-9.

Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML şi colab.: Sibutramina reduce aportul alimentar la femeile care nu ţin dieta şi care suferă de obezitate. Obes Res 1998; 6:1-11.

Anterburn DE, Crane PK, Veenstra DL: Eficacitatea şi siguranţa sibutraminei pentru pierderea în greutate: o revizuire sistematică. Arch Intern Med 2004;164:994-1003.

Torgerson JS, Boldrin MN, Hauptman J, şi colab.: Studiu XENical în prevenirea diabetului la subiecţii obezi (XENDOS). Diabetes Care 2004;27:155-61.

Li Z, Maglione M, Tu W, et al: Meta-analiză: Tratamentul farmacologic al obezităţii. Ann Intern Med 2005;142:532-46.

Haddock CK, Poston WS, Dill PL şi colab.: Farmacoterapia pentru obezitate: O analiză cantitativă a patru decenii de studii clinice randomizate publicate. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26:262-73.

Poirier B, Bidouard JP, Cadrouvele C şi colab: Efectul anti-obezitate al rimonabantului este asociat cu un profil lipidic seric îmbunătăţit. Diabetes Obes Metab 2005;7:65-72.

Lee WJ, Huang MT, Wang W şi colab: Efectele chirurgiei obezităţii asupra sindromului metabolic. Arch Surg 2004;139:1088-92.

Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al: Stilul de viaţă, diabetul şi factorii de risc cardiovascular la 10 ani după operaţia bariatrică. N Engl J Med 2004;351:2683-93.

Laaksonen DE, Niskanen L, Lakka HM şi colab.: Epidemiologie şi tratament al sindromului metabolic. Ann Med 2004;36:332-46.

Grupul de cercetare al programului de prevenire a diabetului zaharat: Reducerea incidenţei diabetului zaharat de tip 2 cu intervenţie în stilul de viaţă sau metformină. N Engl J Med 2002;346:393-403.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J şi colab.: Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu risc ridicat. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med 2000;342:145-53.

Barzilay JI, Pressel S, Davis BR şi colab.: Riscul şi impactul tulburărilor incidente de glucoză la adulţii în vârstă hipertensivi trataţi cu un inhibitor ACE, un diuretic sau un blocant al canalelor de calciu: un raport din studiul ALLHAT. Am J Hypertens 2004;17:1A.

Dahlof B, Devereus RB, Kjeldsen SE şi colab. pentru grupul de studiu LIFE: morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară la pacienţii cu diabet în studiul Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet 2002;359:1004-10.

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, şi colab., pentru grupul de studiu VALUE: Rezultate la pacienţii hipertensivi cu risc cardiovascular ridicat trataţi cu regimuri bazate pe valsartan sau amlodipină: studiul randomizat VALUE. Lancet 2004;363:2022-31.

Horio T, Masaaki S, Suzuki K şi colab: Pioglitazona îmbunătăţeşte funcţia diastolică a ventriculului stâng la pacienţii cu hipertensiune arterială esenţială. Am J Hypertens 2005;18:949-57.

Gerstein HC, Yusuf S, Holman R şi colab.: Raţiune, design şi caracteristici de recrutare ale unui studiu internaţional mare şi simplu de prevenire a diabetului: procesul DREAM. Diabetologia 2004; 4l:1519-27.

Prisant LM: Prevenirea diabetului zaharat de tip II. J Clin Pharmacol 2004;44:406-13.

Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, şi colab.: Efectul irbesartanului asupra dezvoltării nefropatiei diabetice la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med 2001;345:870-8.

Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D şi colab. pentru Investigatorii studiului RENAAL: Efectele losartanului asupra rezultatelor renale şi cardiovasculare la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie. N Engl J Med 2001;345:861-9.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR şi colab. pentru Grupul de Studiu Colaborativ: Efectul renoprotector al antagonistului receptorilor de angiotensină irbesartan la pacienţii cu nefropatie datorată diabetului de tip 2. N Engl J Med 2001;345:851-60.

Fliser D, Buchholz K, Haller H: Efectele antiinflamatorii ale blocării receptorilor de subtip 1 de angiotensină II la pacienţii hipertensivi cu microinflamaţie. Tiraj 2004;31:1103-7.

Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A şi colab.: Blocanţii receptorilor angiotensinei de tip 1 care activează PPARy induc adiponectina. Hipertensiune arterială 2005;46:137-43.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al: Sindromul metabolic: este timpul pentru o declaraţie comună de evaluare critică de la Asociaţia Americană de Diabet şi Asociaţia Europeană pentru Studiul Diabetului. Diabetologia 2005;28:2289-2304.

Capitolul 39

Hipertensiunea arterială în sarcină

Jason G. Umans

CUPRINS CAPITOLUL

Măsurarea tensiunii arteriale şi normele în timpul sarcinii 691

Riscuri de hipertensiune arterială în sarcină şi linii directoare pentru evaluare şi management 692

Hemodinamica la normal si hipertensiv

Sarcina 692

Diagnosticul şi clasificarea hipertensiunii în

Sarcina 692

Fiziopatologia preeclampsiei şi

Eclampsie 694

Strategii de prevenire a preeclampsiei 695

Evaluarea şi managementul hipertensiunii arteriale în

Sarcina 695

Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă complicaţie medicală a sarcinii, afectând 10% până la 15% din toate sarcinile din lumea dezvoltată. Este a doua cauză principală de deces matern şi creşte incidenţa naşterii premature, restricţia de creştere intrauterină, desprinderea placentară şi mortalitatea perinatală. Hipertensiunea arterială în timpul sarcinii se poate datora hipertensiunii arteriale cronice esenţiale sau secundare, hipertensiunii gestaţionale sau preeclampsiei; ultimele două tulburări sunt unice sarcinii umane. Foarte important, fiecare dintre aceste etiologii are un profil hemodinamic distinct, mecanism aparent, risc pentru mamă şi făt şi sechele pe termen lung. Diagnosticul diferenţial al hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii poate fi surprinzător de dificil. În plus, adaptările fiziologice normale la sarcină maschează adesea dovezile hipertensiunii subiacente (preconceptuale).

Deşi studiile clinice şi datele rezultatelor ghidează obiectivele tratamentului sau ţintele tensiunii arteriale (TA) la pacienţii hipertensivi neînsarcinaţi, nu avem ţinte de TA bazate pe

dovezi pentru gravidas hipertensivi. Definirea ţintelor BP este şi mai dificilă, deoarece ghidurile au fost dezvoltate folosind tensiometria cu mercur, în timp ce practica s-a mutat în mare parte la utilizarea dispozitivelor automate de BP oscilometrice, în ciuda rezultatelor lor adesea eronate la femeile însărcinate hipertensive. Controlul strict al TA pare să nu beneficieze femeile fără leziuni ale organelor ţintă. Cu toate acestea, riscul de catastrofă cerebrovasculară atunci când TA depăşeşte fie 170 sistolice, fie 110 diastolice ar trebui să ne concentreze eforturile atât pe evitarea acestor niveluri ridicate, cât şi pe recunoaşterea precoce a preeclampsiei, care poate evolua rapid şi imprevizibil către eşec multisistem şi complicaţii care pun viaţa în pericol. Terapia antihipertensivă este limitată de contraindicaţiile privind utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi a blocanţilor receptorilor AT1 la sfârşitul sarcinii şi de puţine studii bine concepute şi adecvate pentru a evalua riscurile şi beneficiile altor agenţi antihipertensivi. Această lipsă de date nu a împiedicat abundenţa meta-analizelor şi a ghidurilor de tratament consensuale.

MĂSURAREA TENSIUNII ARTERIALE ŞI NORME ÎN TIMPUL SARCINII

Hipertensiunea arterială în sarcină este definită ca o TA > 140 mm Hg sistolică sau > 90 mm Hg diastolică, care apare în orice moment în timpul sarcinii.1 Măsurarea TA în timpul sarcinii se efectuează cel mai bine în poziţia şezând, cu braţul sprijinit, folosind o manşetă de dimensiuni adecvate, un tensiometru cu mercur şi definirea sunetului Korot figmomanometru. TA poate fi crescută la sfârşitul sarcinii la unele femei din cauza efectului de masă al uterului gravid. Acest lucru i-a determinat pe mulţi clinicieni să favorizeze în mod eronat măsurarea TA în decubit lateral stâng. Atunci când TA este înregistrată de la braţul drept (în mod neatenţionat ridicat faţă de inimă), aceasta poate fi fals liniştitor. În schimb, atunci când este imposibil ca pacientul să stea pentru măsurarea TA, o strategie rezonabilă şi conservatoare ar fi înregistrarea TA de la braţul stâng (inferior). Majoritatea dispozitivelor oscilometrice utilizate acum în mod obişnuit pentru măsurarea TA în clinicile spitalelor, în unităţile de travaliu şi de naştere, şi chiar cele care sunt parte integrantă a dispozitivelor de monitorizare fetală nu au fost validate la gravidele hipertensive; aproape toate oferă calcule eronate ale TA diastolică. Deoarece multe linii directoare pentru tratamentul hipertensiunii arteriale severe se concentrează pe valorile diastolice, toate citirile automate ar trebui confirmate prin auscultare atunci când ar putea afecta terapia.

Chiar dacă dispozitivele oscilometrice pot fi inexacte în cazul gravidelor hipertensive, monitorizarea TA la domiciliu de către femeile cu risc crescut de preeclampsie sau cu hipertensiune arterială subiacentă mai severă poate fi extraordinar de utilă prin detectarea modificărilor semnificative ale presiunii sistolice, ducând la diagnosticarea precoce a preeclampsiei sau la titrarea mai atentă a medicamentelor antihipertensive3. sarcina, deşi datele de confirmare şi rezultate rămân lipsite.4

RISCURI DE HIPERTENSIUNE ÎN SARCINĂ ŞI GHID PENTRU EVALUARE ŞI MANAGEMENT

Hipertensiunea cronică creşte riscul apariţiei mai multor rezultate morbide ale sarcinii, inclusiv preeclampsie suprapusă, naştere prematură, restricţie de creştere intrauterină,

abrupţie placentară, moarte perinatală şi hipertensiune arterială accelerată care ameninţă mama. Acest lucru rămâne important deoarece rezultatele adverse perinatale par strâns legate de severitatea hipertensiunii materne şi deoarece hipertensiunea severă poate fi o cauză majoră atât a spitalizării, cât şi a naşterii timpurii. Recunoaşterea acestor riscuri şi a incertitudinii clinice cu privire la evaluarea şi tratamentul gravidei hipertensive a condus la orientări actualizate de către grupurile de consens din Statele Unite, Canada şi Australia.2,8,9.

Toate grupurile de consens sunt de acord, chiar şi fără date clare asupra rezultatelor, că TA de până la 170/110 mm Hg poate duce la hemoragie cerebrovasculară în timpul sarcinii, făcând tratamentul acestor presiuni o urgenţă medicală. La extrema opusă, s-a sugerat, dar nu a fost dovedit, că un control strict al TA poate afecta creşterea fetală.10 Societatea Australaziană pentru Studiul Hipertensiunii în Sarcină sugerează menţinerea TA < 140/90 mm Hg.8 Societatea Canadiană pentru Hipertensiune sugerează un control la fel de strict doar pentru unele grupuri de femei. Sarcina sugerează (re)instituirea terapiei medicamentoase la presiuni de 150 până la 160/100 până la 110, ţintând presiuni mai scăzute la pacienţii selectaţi cu afectare a organelor ţintă sau boală renală de bază. ţinte.11 Aceste incertitudini ar trebui să ofere echilibrul şi impulsul pentru studiile prospective alimentate în mod adecvat pentru a ghida terapia în loc să apeleze în continuare la liniile directoare bine intenţionate.

HEMODINAMICĂ ÎN SARCINA NORMALĂ ŞI HIPERTENSIVĂ

Sarcina normală duce la adaptări hemodinamice şi renale semnificative care ne afectează abordarea hipertensiunii. Vasodilataţia sistemică gestaţională este atât de proeminentă încât, în ciuda creşterii debitului cardiac (CO) de aproape 50%, TA scade la începutul primului trimestru12,13. În mod paradoxal, această hipotensiune gestaţională este şi mai proeminentă la femeile cu hipertensiune cronică subiacentă, astfel încât TA poate scădea cu 30/15 mm Hg, mascând hipertensiunea pregestaţională la prima examinare a pacientului. vizita.14 Astfel, o anamneză amănunţită, revizuirea înregistrărilor, examinarea funduscopică şi dovezile de afectare a organelor ţintă pot fi singurele indicii bune pentru hipertensiunea cronică în faza incipientă a sarcinii; Valorile TA de 120/80 în timpul primului trimestru pot fi anormale şi ar trebui să conducă la suspiciunea de hipertensiune arterială subiacentă. Mecanismele vasodilataţiei gestaţionale rămân incerte, dar par să nu depindă nici de prostaglandinele vasodilatatoare, nici de oxidul nitric (NO).

Sarcina duce la modificări majore ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu niveluri semnificativ crescute de angiotensinogen, activitate renină plasmatică, angiotensină II, Ang 1-7 şi aldosteron. constricţia tocită a arterelor de rezistenţă umane in vitro.

Sarcina duce la vasodilataţie sistemică generalizată şi, în special, la vasodilataţie şi hiperfiltrare renală, cu vasodilataţie arteriolară aferentă şi eferentă echilibrată şi creşteri paralele ale fluxului plasmatic renal şi ale ratei de filtrare glomerulară (RFG).13 În acelaşi mod în care sarcina poate ascunde recunoaşterea hipertensiunii esenţiale subiacente, această boală renală poate masca sub formă de hipertensiune arterială gestaţională CKD). O

concentraţie a creatininei serice > 0,8 mg/dL la începutul sarcinii trebuie privită cu suspiciune. Mecanismele care conduc la vasodilataţia renală gestaţională au fost elucidate la şobolan şi par să depindă de o cascadă în care hormonul ovarian relaxina acţionează prin gelatinază pentru a scinda endotelina mare (ET), ducând la activarea mediată de receptorul ETB a NO sintazei.

DIAGNOSTICUL SI CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII IN SARCINA

Acum recunoaştem patru categorii de diagnostic pentru tulburările hipertensive ale sarcinii, folosind o nomenclatură aprobată de Societatea Internaţională pentru Studiul Hipertensiunii în Sarcină (ISSHP), mai multe grupuri naţionale şi internaţionale de obstetrică şi de Grupul de lucru NHBPEP pentru hipertensiune arterială în sarcină. Două tulburări hipertensive apar doar în timpul sarcinii: hipertensiunea gestaţională şi preeclampsia. În cele din urmă, preeclampsia poate fi suprapusă hipertensiunii cronice subiacente. Termenii învechiţi, cum ar fi hipertensiunea indusă de sarcină (IPH), includ de obicei un amestec de tulburări, cu patofiziologie şi riscuri diferite. Literatura, cercetările în curs şi pacienţii noştri sunt prost serviţi de utilizarea lor continuă.

Hipertensiune arterială cronică

Odată cu amânarea naşterii până la o vârstă mai înaintată şi epidemia de hipertensiune arterială esenţială, adesea cuplată cu obezitatea şi rezistenţa la insulină, aceasta este cauza cu cea mai rapidă creştere a hipertensiunii în timpul sarcinii. Deşi mai puţin frecvente decât hipertensiunea arterială esenţială, merită menţionate în mod specific trei forme de hipertensiune secundară care afectează femeile tinere: feocromocitomul, hipertensiunea renovasculară şi hiperaldosteronismul primar.14 În ciuda rarităţii sale, medicii ar trebui să aibă un prag scăzut pentru suspectarea feocromocitomului atunci când hipertensiunea arterială este asociată cu semne de criză clasică de hipertensiune în timpul travaliului. Suspiciunea de feocromocitom ar trebui să conducă la blocarea receptorilor a-adrenergici şi la măsurări de confirmare ale catecolaminelor şi metaboliţilor acestora. Au fost raportate mai multe cazuri de management chirurgical salvator cu blocarea farmacologică adecvată a feocromocitomului în timpul sarcinii.18 Hipertensiunea renovasculară, cel mai probabil din cauza displaziei fibromusculare sau arteritei la femeile aflate la vârsta fertilă, prezintă un risc atât de mare de preeclampsie suprapusă şi de rezultat slab încât ar trebui corectată înainte sau chiar în timpul sarcinii. Diagnosticul este dificil, deoarece măsurătorile obişnuite ale elementelor circulante ale sistemului reninangiotensină sunt de puţină sau deloc utilitate de diagnostic în timpul sarcinii; Măsurătorile cu ultrasunete Doppler sunt adesea înşelătoare, iar scanările renale cu radionuclizi sunt evitate în timpul sarcinii. În plus, colegii de la radiologie ezită adesea să efectueze RMN sau proceduri intervenţionale, chiar şi atunci când sunt indicate. În ciuda acestor obstacole, există cazuri de diagnostic prin angiografie prin rezonanţă magnetică şi de corecţie prin angioplastie în timpul sarcinii cu rezultate bune.19 În sfârşit, hipertensiunea arterială datorată hiperaldosteronismului primar poate avea o evoluţie variabilă şi adesea surprinzător de benignă în timpul sarcinii, deoarece nivelurile ridicate de progesteron în timpul sarcinii pot antagoniza receptorii

mineralocorticoizi la nivelul acestor receptori. hipertensiunea arterială severă şi hipokaliemia pot fi demascate postpartum.

Important este că multe femei tinere aparent sănătoase nu au avut niciodată măsurarea TA sau îngrijirea medicală de rutină. Acest lucru conspiră apoi cu vasodilataţia gestaţională normală şi hipotensiunea relativă pentru a ascunde diagnosticul de hipertensiune cronică subiacentă, care poate fi apoi recunoscută doar mai târziu în timpul sarcinii şi confundată fie cu hipertensiune gestaţională, fie cu preeclampsie.

Hipertensiune arterială gestaţională

Hipertensiunea gestaţională este hipertensiunea care apare de novo, de obicei în a doua jumătate a sarcinii, în absenţa proteinuriei şi a altor semne sau simptome de preeclampsie şi care se rezolvă postpartum. Deşi poate duce la hipertensiune arterială severă care necesită tratament, cursul său este de obicei mai benign decât cel al preeclampsiei. Poate recidiva în sarcinile ulterioare şi adesea prezice hipertensiune arterială esenţială sau, ca şi preeclampsia, risc cardiovascular crescut mai târziu în viaţă.

Preeclampsie

Preeclampsia este caracterizată prin hipertensiune arterială de novo, de obicei în a doua jumătate a sarcinii, deşi cazuri bine caracterizate au fost raportate încă din 16 săptămâni. Cu toate acestea, este o tulburare multisistemică, definită de obicei prin proteinurie (> 300 mg/zi) şi care se rezolvă postpartum. Apare în aproximativ 6% dintre sarcinile (de obicei primeravide). Factorii de risc, enumeraţi în Tabelul 39-1, includ antecedente familiale de preeclampsie, gestaţie multifetală, diabet zaharat, boli renale sau autoimune şi obezitate cu rezistenţă la insulină. În plus, o varietate de anomalii genetice neînrudite, inclusiv mutaţii ale genelor angiotensinogenului sau ale oxidului nitric sintazei par să crească riscul de preeclampsie la unele populaţii. În timp ce afectarea organului ţintă evidentă clinic caracterizează o boală mai severă, simptomele subtile sau dovezile de laborator ale afectarii organului ţintă, inclusiv hiperuricemia, trombocitopenia şi anomaliile funcţiei hepatice sau testele de coagulare sunt frecvente. Deoarece preeclampsia poate avea o evoluţie variabilă şi o evoluţie clinică explozivă21, cu riscuri reale de morbiditate şi mortalitate maternă, ar trebui să se greşească în diagnosticarea preeclampsiei, chiar şi în absenţa proteinuriei (care poate apărea mai târziu în evoluţia tulburării), când hipertensiunea arterială este însoţită de dureri, simptome neurologice, semne de tulburare a vederii sau apariţie a oricărei tulburări de vedere, cum ar fi apariţia oricăror tulburări de cap sau tulburări de vedere. sau anomalii ale funcţiei hepatice sau ale coagulării.2 Preeclampsia poate evolua rapid către o fază convulsivă şi care pune viaţa în pericol numită eclampsie. O variantă deosebit de ameninţătoare a preeclampsiei este sindromul HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets), care poate părea uşor în prezentarea sa iniţială, apoi evoluează peste ore în hemoliză microangiopatică, trombocitopenie severă şi necroză hepatică cu ruptură.

Distingerea preeclampsiei de hipertensiunea gestaţională prin detectarea proteinuriei şi prin evaluarea hemodinamică poate fi dificilă. Obstetricienii din Statele Unite de obicei

evaluează proteinuria folosind bețe de urină, confirmând rezultatele pozitive (1+) prin colectarea urinei pe 24 de ore (folosind metode nespecificate pentru cuantificarea proteinei din urină de 24 de ore şi o valoare limită de 300 mg). Această definiţie de caz „standard de aur" se bazează pe studii istorice ale cazurilor clar definite, înainte de disponibilitatea unor metode sensibile şi specifice pentru evaluarea albuminuriei sau excreţia altor proteine urinice specifice. Multe gravide cu proteinurie care depăşesc acest prag se vor dovedi că nu au scurgeri de proteine glomerulare; Proteinuria de 500 mg/zi, sau o nouă definiţie a albuminuriei patologice, poate prezice mai bine rezultatele morbide materne şi fetale.22 În plus, sensibilitatea rigetelor de urină şi predicţia lor pentru proteinele urinei de 24 de ore sunt slabe, datorită în mare parte variaţiilor concentraţiei urinei. Această limitare poate fi depăşită prin eforturile de standardizare a tehnicilor de screening pe baza măsurării raportului albumină-creatinină, corecţie pentru greutatea specifică a urinei sau utilizarea dispozitivelor automate la punctul de îngrijire23,24. certitudine în retrospectivă şi poate explica, de asemenea, concepţia greşită comună că hipertensiunea gestaţională poate evolua spre preeclampsie. În viitor, markeri precum autoanticorpii receptorilor sFlt-1 sau AT1 (vezi mai târziu) sau măsurătorile hemodinamice convenabile, neinvazive pot permite probabil un diagnostic diferenţial mai sigur în timpul sarcinii. Aşteptăm studii prospective cu putere adecvată care leagă acestea

Tabelul 39-1 Factori de risc pentru preeclampsie

Primimigravida

Prima sarcina cu acest partener

Istoric familial de preeclampsie

Sarcina multifetala

Preeclampsie în sarcina anterioară

IUGR, desprinderea placentară sau decesul fătului în sarcina anterioară

Obezitatea

Boală renală de orice cauză sau severitate (inclusiv microhematurie sau microproteinurie fără diagnostic etiologic specific)

Diabet zaharat

Hipertensiune arterială cronică

Boala ţesutului conjunctiv

IUGR, restricţie de creştere intrauterină. markeri ai rezultatelor la femeile cu risc normal şi crescut de preeclampsie sau preeclampsie suprapusă.26

Preeclampsie suprapusă

Preeclampsia „pură” complică aproximativ 6% dintre sarcinile (de obicei primemigravide). În plus, poate fi suprapusă la 20% până la 40% din sarcini la femeile cu hipertensiune cronică subiacentă sau alte boli medicale predispozante, inclusiv boli renale minore de orice cauză, cum ar fi nefropatia diabetică precoce, boli autoimune sau chiar hematurie microscopică. tulburări medicale predispozitive şi este mai predispusă să reapară în sarcinile ulterioare. Preeclampsia suprapusă şi progresia către hipertensiune arterială mai severă reprezintă cele două riscuri majore ale hipertensiunii cronice în sarcină. Adesea este dificil de decis când evoluţia unei femei deja hipertensive sau deja proteinurice s-a agravat din cauza apariţiei preeclampsiei suprapuse. Într-adevăr, într-un studiu clasic folosind biopsii renale pentru a verifica diagnosticul, un nefrolog şi un obstetrician au diagnosticat corect preeclampsia şi au diferenţiat-o de tulburările concurente la femeile paroase în doar 58% din cazuri. discordanţă similară la femeile paroase sau la cele cu boală de bază, deşi aceasta rămâne de stabilit. Proteinuria la femeile cu boală glomerulară pregestaţională se va agrava de obicei în timpul sarcinii, adesea până la niveluri nefrotice. Susţinem o strategie de monitorizare atentă, restabilind în mod repetat datele de referinţă pentru a detecta modificări ale intervalului de TA, proteinurie sau albuminurie, simptome sau rezultate ale testelor de sânge, care ar putea sugera preeclampsie suprapusă.

FIZIOLOGIA PREECLAMPZIEI ŞI ECLAMPZIEI

Studii hemodinamice invazive elegante ale femeilor preeclamptice netratate demonstrează că hipertensiunea arterială în această tulburare se datorează vasoconstricţiei sistemice asociate cu scăderea debitului cardiac (CO) şi a presiunii de umplere a ventriculului stâng.31 Paradoxal, la începutul sarcinii, CO este crescut mai mult la femeile care dezvoltă ulterior fie hipertensiune gestaţională, fie preeclampsie, deşi la cele care au preeclampsie, deşi gospodăresc neventricular. fiabil pentru a permite prezicerea acestor tulburări. Hemodinamica diverge atunci când hipertensiunea se manifestă, cu creşteri suplimentare ale CO (şi rezistenţă vasculară sistemică scăzută, RVS) la femeile cu hipertensiune gestaţională şi o trecere la vasoconstricţie sistemică şi CO scăzut la femeile cu preeclampsie. Literatura contemporană s-a concentrat asupra dinamicii arterelor mai mari şi asupra măsurilor de rigiditate aortică, dezvăluind creşteri marcate ale indicelui de augmentare sistolice, determinate prin tonometrie de aplanare, la femeile cu preeclampsie. Prin contrast, indicele de augmentare este de obicei negativ la gravide normale şi doar modest crescut la gravide cu hipertensiune cronică sau gestaţională.33-35

Preeclampsia scade rata de filtrare glomerulară (RFG) mai mult decât fluxul plasmatic renal eficient (ERPF), în concordanţă cu vasoconstricţia renală arteriolară aferentă selectivă şi, de obicei, scade clearance-ul renal al acidului uric, ridicând nivelurile serice peste normele pentru sarcină (2,8 până la 3,2 mg/dL). de preeclampsie,36 şi studii mai recente au revizuit valoarea diagnostică şi prognostică a hiperuricemiei, demonstrând că acidul uric creşte progresiv înainte de debutul hipertensiunii la femeile cu preeclampsie şi că hiperuricemia prezice morbiditatea fetală chiar şi în absenţa preeclampsiei. proteine nonalbuminică. Preeclampsia este cauza majoră a proteinuriei nefrotice în timpul sarcinii. Apariţia edemului (care este frecventă chiar şi în sarcina normală) este destul de variabilă în

preeclampsie; într-adevăr, multe femei care prezintă convulsii eclamptice pot fi lipsite de edem.

Experţii au avut o controversă de lungă durată cu privire la mecanismele care duc la crize eclamptice şi complicaţii ale SNC în preeclampsie. Unii le-au văzut ca pe o formă de encefalopatie hipertensivă, în timp ce alţii au sugerat că leziunile cerebrale sunt cauzate de ischemia rezultată din vasoconstricţia locală. Ultimul punct de vedere pare cel mai bine susţinut de seria clasică de autopsie a lui Sheehan şi Lynch,39 care a observat hemoragie şi peteşii care sunt probabil rezultatul ischemiei focale. În schimb, studii mai recente au folosit tehnici Doppler neinvazive pentru a sugera un rol pentru creşterea presiunii de perfuzie cerebrală în majoritatea cazurilor, dar nu în toate.40 Acest construct conduce la strategii terapeutice specifice privind selecţia agenţilor antihipertensivi la femeile preeclamptice, deoarece labetalolul şi magneziul (dar nu vasodilatatoarele) par să scadă presiunea crescută de perfuzie cerebrală la aceşti pacienţi.

Deoarece preeclampsia poate apărea în sarcina molară (adică, fără făt), tinde să se rezolve după naşterea placentei şi pare asociată uniform cu defecte tipice ale placentaţiei atunci când apare la femeile primigravide fără factori de risc subiacente, s-a acordat multă atenţie rolului fiziopatologic al placentei. Convingerea susţinută în prezent este că anomaliile precoce ale invaziei trofoblastice şi remodelării arterelor spiralate pot eşua să scadă în mod corespunzător rezistenţa placentară, ducând la ischemie focală în placentă şi la elaborarea unor factori care pot acţiona asupra vascularizaţiei materne pentru a duce la preeclampsie. O gamă largă de literatură pare să susţină acest construct demonstrând că hipoperfuzia uteroplacentară experimentală duce la hipertensiune arterială la animalele de laborator gravide.43 La femeile preeclamptice, placenta elaborează tirozin kinaza-1 solubilă asemănătoare fomesinei (sFlt-1), un receptor solubil pentru (şi antagonist funcţional al) factorilor de creştere ai factorilor de creştere VEGF şi P3, de disponibilitate ai VEGF şi P31, decreştea şi de creştere. BP şi aproape sigur duce la proteinurie şi leziunea de biopsie renală a endoteliozei glomerulare, care este tipică preeclampsiei. Placenta preeclamptică poate elimina, de asemenea, endoglină solubilă, un receptor TGF-Ş, care poate acţiona împreună cu sFlt-1.44

Fluxul simpatic este crescut la femeile cu preeclampsie, contribuind probabil la hipertensiune arterială45 şi precedând debutul bolii evidente clinic.46 Mai multe studii au demonstrat, de asemenea, modificări ale expresiei şi activităţii receptorilor de angiotensină47 sau apariţia autoanticorpilor care activează receptorii AT1 la femeile cu preeclampsie17,48. Heterodimerii receptorului B2-AT1 în arterele de rezistenţă maternă de la femei preeclamptice; este de imaginat ca aceşti receptori anormali să dezvăluie epitopi, care apoi conduc la autoanticorpi agonistici. Aceşti autoanticorpi, care se elimină după naştere, pot sta la baza nu numai vasoconstricţiei şi hipertensiunii arteriale, ci şi stresului oxidativ (prin activarea receptorului AT1 a sintezei superoxidului de către NAD(P)H oxidază) şi disfuncţiei endoteliale. Efectul acestor autoanticorpi este inhibat in vitro de blocanţii receptorilor de angiotensină (ARA), dar utilizarea acestor agenţi, împreună cu

utilizarea inhibitorilor ECA, este contraindicată la sfârşitul sarcinii din cauza toxicităţii fetale.49

STRATEGII DE PREVENIRE A PREECLAMPZIEI

Meta-analizele tratamentului antihipertensiv la gravidele cu hipertensiune arterială cronică sunt de acord că controlul TA per se nu reuşeşte să prevină preeclampsia.50,51 De asemenea, nici restricţia de sare şi nici diureticele profilactice nu previn preeclampsia, în ciuda afirmaţiilor anterioare contrare. nu a reuşit să demonstreze prevenirea semnificativă a hipertensiunii proteinurice.53 În schimb, deşi nu a existat încă niciun efect asupra apariţiei preeclampsiei, un studiu randomizat contemporan pe 8325 de femei nulipare din ţările în curs de dezvoltare a arătat beneficii pentru femeile cu calciu alimentar extrem de scăzut prin scăderea eclampsiei, a hipertensiunii gestaţionale severe şi a mai multor măsuri compozite ale morbidităţii materne53.

Printre numeroasele studii asupra factorilor vasoconstrictori circulanţi la femeile cu preeclampsie, mai multe au sugerat un dezechilibru în metabolismul acidului arahidonic, favorizând tromboxanii vasoconstrictori faţă de prostaciclină şi conducând la multe studii de aspirină în doză mică (60 până la 100 mg/zi). Rezultatele promiţătoare ale multor studii timpurii, mici, nu au fost confirmate în studiile ulterioare mari, bine concepute, care au inclus > 25.000 de femei şi au arătat doar efecte banale asupra rezultatului matern sau fetal sau asupra apariţiei preeclampsiei. aspirina. Deşi meta-analizele studiilor care au inclus > 36.000 de femei au sugerat un oarecare beneficiu (RR 0,81 [0,75 până la 0,88]) al profilaxiei cu aspirina, această concluzie nu este susţinută de niciunul dintre studiile mai mari, bine concepute incluse în meta-analiză şi nu au reuşit să identifice niciun beneficiu la aspirina, de exemplu, la femeile cu risc moderat56 din subgrupurile de femei cu risc moderat. preeclampsie, aspirina a fost fără efect semnificativ în niciunul dintre cele 8 studii cu > 400 de femei/braţul de studiu. În mod similar, un singur studiu negativ a reprezentat 2503 dintre cele 4222 de femei din cele 19 studii incluse în meta-analiza studiilor cu aspirina la femei cu risc crescut de preeclampsie. Este posibil ca dozele crescute sau o schemă de dozare modificată să dezvăluie beneficiile terapiei antiagregante plachetare, deşi studii suplimentare de amploare par puţin probabile.57

O literatură extrem de controversată a sugerat că trombofiliile genetice, incluzând factorul V Leiden şi mutaţiile genei protrombină, pot creşte riscul de preeclampsie, studiile părând fie să susţină, fie să infirme această asociere. trombofilii şi antecedente de preeclampsie anterioară.60 Dacă este confirmată de un studiu controlat randomizat conceput corespunzător, această constatare ar schimba practica în ceea ce priveşte screening-ul şi profilaxia secundară a preeclampsiei.

Pe baza stresului oxidativ crescut care caracterizează preeclampsia şi ar putea explica anomaliile vasculare ale acesteia, au fost finalizate mai multe studii ample despre suplimentarea profilactică cu vitaminele C şi E. Prima care a fost raportată nu a arătat niciun beneficiu la 2395 de femei cu risc crescut de preeclampsie.61 De îngrijorare, suplimentarea cu vitamine a părut să ducă la preeclampsie mai severă şi cu debut mai devreme,

hipertensiune arterială mai severă, greutate mai mică la naştere şi morbiditate neonatală crescută. în curs de desfăşurare în Statele Unite.62

EVALUAREA SI MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII IN SARCINA

Evaluarea femeilor cu hipertensiune arterială cronică sau cu antecedente de hipertensiune arterială într-o sarcină anterioară ar trebui să înceapă înainte de concepţie. Evaluarea ar trebui să se concentreze pe posibilitatea apariţiei hipertensiunii arteriale secundare, evaluarea funcţiei renale şi afectarea organelor ţintă hipertensive, detectarea diabetului sau a bolii renale subiacente şi istoricul familial de complicaţii ale sarcinii (Fig. 39-1). Proteinuria, per se, pare să crească riscul de sarcină la femeile hipertensive. În plus, istoricul obstetric ar trebui să se concentreze atât pe rezultatul matern, cât şi pe cel neonatal, care include naşterea prematură, restricţia de creştere intrauterină (IUGR) care duce la sugari mici pentru vârsta gestaţională (SGA), abrupţia placentară, decesul fetal, morbiditatea şi mortalitatea neonatală şi severitatea şi momentul preeclampsiei suprapuse.

Vasodilataţia gestaţională va permite întreruperea tuturor medicamentelor antihipertensive la majoritatea femeilor a căror hipertensiune arterială a fost bine controlată folosind doi sau mai puţini agenţi înainte de concepţie. Adesea, nu vor fi necesare antihipertensive până mai târziu în timpul sarcinii, evitând orice îngrijorare privind siguranţa medicamentelor în primul trimestru. Femeile ar trebui să aibă o evaluare iniţială de laborator care să includă analiza urinei şi urocultură, urină de 24 de ore pentru evaluarea clearance-ului creatininei, excreţia proteinelor şi albuminei, un panou chimic cuprinzător, inclusiv măsurarea transaminazelor, acidului uric şi electroliţilor şi CBC cu trombocite. Majoritatea clinicienilor ar repeta aceste studii în fiecare trimestru pentru a stabili o nouă linie de bază pentru a ajuta la recunoaşterea preeclampsiei suprapuse, deşi niciun studiu prospectiv nu demonstrează beneficiul acestei strategii. Femeile trebuie apoi văzute la fiecare 2 până la 3 săptămâni pentru măsurarea TA şi a proteinelor din urină şi pentru evaluarea fătului, după cum este indicat.

Femeile cu risc mai mare, cronice, hipertensive includ cele cu vârsta maternă înaintată, hipertensiune arterială de lungă durată sau orice dovadă de afectare a organelor ţintă, diabet zaharat, boală renală de orice cauză sau severitate, orice boală a ţesutului conjunctiv,

Evaluare înainte de concepţie

Excludeţi HTA secundară dacă există suspiciuni clinice

Screening pentru afectarea organelor ţintă (TOD)

Determinaţi dacă este nevoie absolută de ACEI/ARB

treceţi la alt medicament dacă nu există nicio indicaţie convingătoare,

în caz contrar, continuaţi şi opriţi imediat ce sarcina este confirmată

Evaluează funcţia renală şi proteinuria/albuminurie

Risc crescut dacă țipăt înainte de sarcină >1,4 m/dL

Determinați dacă alte comorbidități medicale sau HF care cresc riscul de sarcină

Sarcina confirmata

Opriți ACEI/ARB

Îngrijirea prenatală de rutină

Evaluare de către un specialist OB cu risc înalt, dacă nu a fost deja făcută

Dacă nu există TOD și bP<140/90, antihipertensive trepte sau D/C

• Luați în considerare monitorizarea TA la domiciliu, verificați din nou acurateţea dispozitivului TA la domiciliu față de TA auscultată la fiecare vizită Laboratoarele de bază (electroliți, BUN, Creat, transaminaze, acid uric, LDH, urină 24 de ore pentru CrCl, proteine și microalbumină, CBC, trombocite)

După mijlocul sarcinii

Vizite la birou cel puțin la fiecare 2-3 săptămâni

• Măsurați TA, urină prot/creat sau albumină/creat Repetați laboratoarele de referință în fiecare trimestru Evaluarea fetală, așa cum este indicat

Hipertensiune arterială recurentă sau agravată (>140/90)

Evaluarea pacientului internat pentru semne, simptome sau dovezi de laborator ale preeclampsiei Evaluarea bunăstării fetale

(Re-)porniți antihipertensive pentru TA> 150/100 (mai scăzută dacă există leziuni ale organului țintă sau nefropatie) Antihipertensive parenterale după cum este necesar pentru a menține TA <160/105 (vezi Tabelul 39-3)

Figura 39-1 Schiță a schemei de evaluare, consiliere și management al femeilor cu hipertensiune cronică care au în vedere sarcina și pentru gestionarea preeclampsiei suprapuse (pagina următoare) în cazul în care aceasta se dezvoltă la aceste femei. IECA, inhibitor ECA; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; TA, tensiunea arterială; GA, vârsta gestațională; GFR, rata de filtrare glomerulară; TOD, afectarea organului țintă.

cardiomiopatie, malformaţii vasculare, antecedente de pierdere fetală sau perinatală sau hipertensiune arterială agravată la începutul sarcinii. Aceste femei necesită o observare mai atentă, îngrijire în colaborare cu subspecialişti corespunzători şi, probabil, un control mai strict al TA pentru a evita afectarea progresivă a organelor ţintă în timpul sarcinii. În ciuda acordului general, niciun studiu nu a arătat beneficiul unui control mai strict al TA în cazul gravidelor hipertensive cu boală renală sau alte tulburări medicale subiacente. Agravarea hipertensiunii arteriale sau suspiciunea de preeclampsie suprapusă va duce de obicei la evaluarea pacientului internat pentru a asigura bunăstarea mamei şi fetale, pentru a titra terapia antihipertensivă şi a decide dacă sarcina poate fi prelungită în siguranţă, cu o monitorizare atentă.

Terapie antihipertensivă La distanţă de la livrare

Cu unele mici diferenţe, declaraţiile de consens american, canadian şi Australia-Noua Zeelandă recunosc metildopa ca un antihipertensiv preferat cu cea mai mare experienţă în sarcină.2,8,9 Este bine tolerat de femeile însărcinate, nu modifică hemodinamica uteroplacentară sau fetală şi are cea mai bună urmărire pe termen lung a dezvoltării copilăriei în urma expunerii antero-puternice în urma expunerii în copilărie6. Hepatita indusă de metildopa este un efect advers rar, iar anemia hemolitică Coombs-pozitivă este rară în cazul tratamentului pe termen scurt, deşi multe femei nu pot tolera efectele adverse comune ale somnolenţei sau gurii uscate. Unele îngrijorări au urmat o meta-analiză, împreună cu un raport retrospectiv mare, care sugerează că alte medicamente antihipertensive ar putea fi superioare metildopei în limitarea morbidităţii şi mortalităţii perinatale.

P-blocantele sunt, de asemenea, utilizate pe scară largă în sarcină, au fost evaluate în mai multe studii randomizate şi fac obiectul unei meta-analize Cochrane.50 Observaţiile preclinice şi clinice timpurii au ridicat îngrijorări privind afectarea perfuziei uteroplacentare, restricţia creşterii fetale şi efectele cardiovasculare nocive asupra fătului. Utilizarea precoce a atenololului într-un studiu a condus la o restricţie uimitoare a creşterii fetale, o concluzie susţinută de mai multe recenzii, serii retrospective şi meta-analize. O serie mare de cazuri cu un singur centru a observat un rezultat perinatal superior cu P-blocante (în primul rând atenolol) în comparaţie cu alţi agenţi (în primul rând nifedipină sau metildopa).

Diagnosticul clinic al preeclampsiei

Antihipertensive parenterale după cum este necesar pentru a menţine TA <160/105 (vezi Tabelul 39-3)

Sulfat de magneziu pentru eclampsie sau pentru îngrijirea iniţială a PE severă, mai ales când naşterea este iminentă

Livraţi dacă GA <23 săptămâni sau >34 săptămâni ŞI oricare dintre următoarele:

Preeclampsie severă (vezi Tabelul 39-4)

Travaliu sau membrane rupte

Suspiciune de abrupţie placentară Testare fetală neliniştitoare

Oligohidramnios sever sau restricţie de creştere fetală

Dacă PE severă la GA 23-32 săptămâni:

Steroizi pentru maturarea plămânilor fetali

Îngrijire internată cu > evaluare zilnică a mamei şi a fătului Antihipertensive orale (vezi Tabelul 39-2)

Planificaţi livrarea la 34 săptămâni

Dacă PE severă la GA 33-34 săptămâni:

Steroizi pentru maturarea plămânilor fetali

Evaluarea pacientului internat şi antihipertensive ca mai sus

Livrare dupa 48-72 ore

PE uşoară la GA <38 săptămâni:

Managementul pacientului internat sau din cabinet

Antihipertensive orale pentru TA >150/100

Măsurarea zilnică a TA şi evaluarea simptomelor de rău augur Examen fizic, evaluare de laborator, evaluare fetală de 2 ori/săptămână

Naştere dacă starea maternă sau fetală se agravează, debutul travaliului sau când GA <38 săptămâni

Figura 39-1, continuare

incidenţa proteinuriei sau a preeclampsiei suprapuse, poate prin limitarea creşterilor anormale ale debitului cardiac.68 Ultima observaţie preliminară ar trebui să provoace studii suplimentare, mai degrabă decât o schimbare în practică.51 Deşi multe studii mai vechi s-au concentrat pe agenţi precum atenololul, grupul de lucru NHBPEP susţine labetalolul (o alternativă la grupul de a- şi P-blocante combinate la utilizarea auvocadolaselor şi a

methylasapaian) P-blocante cu activitate simpatomimetică intrinsecă, cum ar fi oxprenololul (nu este disponibil în Statele Unite) sau pindololul.8

Blocanţii canalelor de calciu, în principal nifedipina cu eliberare prelungită, sunt utilizaţi pe scară largă, aparent siguri şi eficienţi în timpul sarcinii.2 Deşi datele sunt limitate, nifedipina este văzută pe scară largă ca o alternativă acceptabilă la metildopa sau P-blocantele pentru utilizare cronică în timpul sarcinii.

Hidralazina a fost cel mai frecvent utilizat agent de linia a doua (urmând combinaţii dintre cele discutate mai devreme). Este utilizat în combinaţie cu un P-blocant sau cu metildopa pentru a limita tahicardia reflexă. Utilizarea blocantelor a-adrenergice, altele decât în cazul suspectării de feocromocitom, pare să aibă puţină bază. Utilizarea diureticelor în timpul sarcinii este controversată. Diureticele limitează expansiunea normală a volumului gestaţional şi pot scădea volumul lichidului amniotic şi pot duce la anomalii electrolitice. Cu toate acestea, acestea nu par să afecteze rezultatul fetal. Diureticele pot fi continuate dacă au fost esenţiale pentru controlul TA înainte de concepţie şi pot fi combinate cu alţi agenţi, în special la pacienţii cu insuficienţă renală, boli de inimă sau când supraîncărcarea clinică a volumului este o problemă. Diureticele nu sunt utilizate atunci când se suspectează preeclampsia deoarece hemodinamica acesteia este caracterizată prin scăderea debitului cardiac şi vasoconstricţie sistemică primară.12,32.

Elementele circulante crescute ale sistemului renină-angiotensină în timpul sarcinii şi dovezile pentru activarea receptorului AT1 în preeclampsie ar putea părea să susţină utilizarea inhibitorilor ECA sau blocanţilor receptorilor AT1 în gravida hipertensive. Aceste medicamente sunt acum utilizate pe scară largă pentru protecţia renală la femeile tinere de vârstă fertilă care au nefropatie diabetică sau boală renală proteinurică. Ele sunt, totuşi, contraindicate în a doua jumătate a sarcinii din cauza unei fetopatii specifice (inclusiv disgeneză renală şi hipoplazie calvariană) şi a riscului de insuficienţă renală acută neonatală (letală).49,69,70 Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor AT1 sunt adesea întrerupte atunci când sarcina este planificată. Cu toate acestea, deoarece nu sunt teratogene şi toate efectele adverse apar cauzate de expunerea fetală în al doilea sau al treilea trimestru, pacienţii de încredere care sunt urmăriţi îndeaproape pot continua aceste medicamente până la concepţie, întrerupându-le în primul trimestru dacă sarcina este depistată devreme. Tabelul 39-2 rezumă acei agenţi cel mai frecvent utilizaţi pentru controlul cronic al TA în timpul sarcinii.

Terapia antihipertensivă a hipertensiunii mai severe

Tabelul 39-3 enumeră antihipertensivele utilizate cel mai frecvent pentru controlul urgent al hipertensiunii severe la sfârşitul sarcinii. Hidralazina este utilizată fie în doze repetate mici (de la 5 la 10 mg), fie ca perfuzie continuă, deoarece doze mai mari sau

pregătire cu eliberare lentă

Agenţi adjuvanti

antagonisti (D4)

* Niciun antihipertensiv nu sa dovedit sigur pentru utilizare în primul trimestru (adică, categoria A FDA).

tU.S. Food and Drug Administration clasifică riscul pentru majoritatea agenţilor ca C: fie studiile la animale au evidenţiat efecte adverse asupra fătului (efecte teratogene sau embriocide sau altele) şi nu există studii controlate la femei, fie studii la femei şi animale nu sunt disponibile. Medicamentele trebuie administrate numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt. Această clasificare are o utilitate clinică limitată, deoarece, din păcate, încă se aplică la majoritatea medicamentelor utilizate în timpul sarcinii.

NHBPEP, Comitetul naţional de coordonare a hipertensiunii arteriale.

Tabelul 39-3 Antihipertensive utilizate frecvent pentru controlul urgent al TA

administrarea frecventă poate duce la hipotensiune arterială maternă bruscă şi suferinţă fetală. Labetalolul parenteral, prin perfuzie IV continuă sau în bolusuri repetate, a înlocuit hidralazina în multe centre şi pare să aibă o siguranţă şi eficacitate similare, deşi studiile comparative sunt puţine, iar labetalolul parenteral poate avea ca rezultat un control mai puţin eficient al TA. sublingual) nifedipină ca o alternativă acceptabilă la hidralazină sau labetalol pentru controlul urgent al TA în timpul sarcinii.2 Eficacitatea şi siguranţa acestuia par similare celorlalţi agenţi, în timp ce diazoxidul şi ketanserina par inferioare.71 Deşi cele mai multe studii au sugerat o diferenţă mică în rezultatul pacienţilor trataţi cu aceşti trei agenţi, o meta-analiză poate sugera că blocanţii canalelor de la hidrazina de calciu sau pot fi inferioare duce mai des la efecte adverse, inclusiv hipotensiune arterială excesivă, suferinţă fetală, oligurie sau disfuncţie renală, desprindere a placentei şi naştere prin cezariană din cauza toxicităţii.72 Nitroprusiatul de sodiu rămâne un agent relativ contraindicat de ultimă instanţă, rezervat de obicei pentru controlul urgent al TA în minutele premergătoare naşterii. nu este o justificare pentru utilizarea acestor agenţi sau a blocanţilor receptorilor de angiotensină în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru.

Managementul clinic şi adjuvant al preeclampsiei

Suspiciunea de preeclampsie ar trebui să conducă la spitalizare şi la evaluarea pacientului internat (vezi Fig. 39-1). În ciuda practicii obişnuite, încă nu ştim dacă gravidele hipertensivi beneficiază de repaus la pat.75 Aproape de termen (>34 săptămâni), dacă maturitatea fetală poate fi asigurată, naşterea este tratamentul preferat şi definitiv pentru preeclampsie. La începutul sarcinii, poate părea de dorit să se temporizeze, încercând să controleze TA; administrarea de glucocorticoizi pentru a grăbi maturizarea plămânilor fetali; şi monitorizează îndeaproape starea clinică şi de laborator pentru a prelungi sarcina. Literatura obstetrică despre astfel de strategii de temporizare pare adesea confuză şi contradictorie. Managementul aşteptat poate duce la câteva zile până la, rareori, câteva săptămâni de maturizare fetală suplimentară; totuşi, astfel de strategii sunt cel mai bine rezervate centrelor terţiare. Indiferent de vârsta gestaţională, oricare dintre semnele sau simptomele de rău augur notate în Tabelul 39-4 ar trebui să conducă la naştere imediată. După cum sa menţionat mai devreme, hipertensiunea accelerată trebuie tratată la niveluri sistolice de > 160 mm Hg sau diastolice de > 105 mm Hg (Korotkoff 5) pentru a evita catastrofele cerebrovasculare care pot apărea la presiuni de >170/110. Susţinem tratamentul la aceste presiuni oarecum mai scăzute din cauza labilităţii crescute a TA şi a incertitudinii în măsurarea TA la femeile cu preeclampsie. Semnele sau simptomele sistemului nervos central, inclusiv durerea de cap sau vederea înceţoşată, ar trebui să provoace tratament la presiuni şi mai mici. În ciuda constatărilor din studiile hemodinamice invazive, nu pare să existe niciun beneficiu din expansiunea terapeutică a volumului în plus faţă de controlul TA.76

Sulfatul de magneziu parenteral a fost mult timp favorizat de clinicienii nord-americani pentru prevenirea sau tratamentul crizelor eclamptice, care pot apărea antepartum (38% până la 53% din cazuri), intrapartum (18% până la 36% din cazuri) sau postpartum (11% până la 36% din cazuri). eclampsie.78,79 Mai multe studii de prevenire primară la femei cu preeclampsie, inclusiv un studiu dublu-orb controlat placebo la peste 10.000 de femei, au demonstrat eficacitatea magneziului, fără efecte adverse semnificative pe termen scurt asupra mamei sau copilului. În majoritatea centrelor, tratamentul implică de obicei o doză de încărcare de 4 până la 6 g $MgSO_4$ (perfuzată timp de 10 minute, niciodată în bolus), urmată de perfuzie continuă

Tabelul 39-4 Semne şi simptome de rău augur în preeclampsie care sugerează administrarea promptă a 1 până la 2 g/oră pentru a atinge niveluri plasmatice de 5 până la 9 mg/dL. De obicei, magneziul este continuat până când pacientul se stabilizează sau timp de 24 de ore după naştere. Doze mai mici trebuie utilizate, fără perfuzie continuă, ghidate de nivelurile serice, la femeile cu orice grad de insuficienţă renală deoarece magneziul este excretat renal. În cele din urmă, un flacon de gluconat de calciu trebuie păstrat întotdeauna la pat în caz de toxicitate pentru magneziu.

În general, abordarea noastră clinică a evaluării, managementului şi tratamentului femeilor însărcinate cu hipertensiune arterială subiacentă este în concordanţă cu recomandările grupului de lucru NHBPEP (vezi Fig. 39-1).2 Obiectivele noastre cheie, care urmează să fie

realizate în strânsă coordonare cu colegii obstetrici cu experienţă înalt risc, sunt de a realiza un control adecvat al TA pentru a asigura siguranţa mamei; monitorizează cu atenţie şi în serie TA maternă, starea de bine şi datele de laborator pentru a ajuta la recunoaşterea precoce a preeclampsiei suprapuse; şi treceţi la naştere rapidă (± profilaxia cu magneziu) în faţa preeclampsiei sau a hipertensiunii arteriale accelerate atunci când prezintă o ameninţare pentru siguranţa maternă.

Terapia antihipertensivă postpartum la mamele care alăptează

În ciuda înţelegerii clare a principiilor farmacocinetice care guvernează distribuţia medicamentelor în lapte şi livrarea la sugar,81 există puţine studii bine concepute care evaluează efectele neonatale ale medicamentelor antihipertensive administrate la mamele care alăptează. Cu toate acestea, acest domeniu a fost rezumat cu atenţie într-o revizuire curentă.82 Factorii care favorizează trecerea medicamentului în lapte sunt un volum mic de distribuţie maternă, legarea scăzută a proteinelor plasmatice, solubilitatea ridicată în lipide şi lipsa de încărcare la pH fiziologic. Chiar şi atunci când medicamentele sunt ingerate de sugari care alăptează, expunerea efectivă a sugarului depinde de volumul de lapte ingerat, intervalele dintre administrarea medicamentului şi alăptare, biodisponibilitatea orală (la sugar) şi capacitatea sugarului de a elimina medicamentul.

Expunerea nou-născutului la metildopa, propranolol sau labetalol pare scăzută şi este considerată sigură. În mod similar, blocanţii canalelor de calciu, deşi sunt transferaţi în lapte, par a fi siguri pentru sugarii care alăptează. În schimb, atenololul şi metoprololul sunt concentrate în laptele matern. Se crede că diureticele scad producţia de lapte, astfel încât să interfereze cu alăptarea, deşi lipsesc studii convingătoare. Din cauza preocupărilor cu privire la efectele inhibitorilor ECA şi antagoniştilor receptorilor AT1 asupra funcţiei renale neonatale, aceste medicamente sunt de obicei evitate, în special la copiii foarte prematuri. Cu toate acestea, concentraţiile de captopril în lapte sunt nedetectabile, ceea ce sugerează utilizarea acestui agent atunci când este necesar un inhibitor al ECA.83

Referinţe

Brown MA, Lindheimer MD, DeSwiet M şi colab.: Clasificarea şi diagnosticul tulburărilor hipertensive ale sarcinii: Declaraţie de la Societatea Internaţională pentru Studiul Hipertensiunii în timpul sarcinii. Hypertens Preg 2001;20:IX-XIV.

Raport al Grupului de Lucru al Proiectului Naţional de Educaţie asupra Tensiunii arteriale Hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii, Publicaţia NIH nr. 00-3029, iulie 2000, 38 pp (disponibil la http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp_preg.htm

Waugh J, Habiba MA, Bosio P şi colab.: Înregistrările de tensiune arterială la domiciliu iniţiate de pacient sunt precise la femeile însărcinate hipertensive. Hypertens Pregnancy 2003;22:93-7.

Hermida RC, Ayala DE: Valoarea prognostică a măsurătorilor tensiunii arteriale de birou şi ambulatoriu în sarcină. Hypertension 2002;40:298-303.

Rey E, Couturier A: Prognosticul sarcinii la femeile cu hipertensiune arterială cronică. Am J Obstet Gynecol 1994;171:410-6.

Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, et al: Management of mild chronic hypertension during pregnancy: A review, Obstet Gynecol 2000;96:849-60 (raport complet disponibil la http://www.ahcpr.gov/clinic/evrptfiles.htm).

Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, şi colab: Factori de risc pentru preeclampsie, abruptio placentae şi rezultate neonatale adverse în rândul femeilor cu hipertensiune arterială cronică. N Engl J Med 1998;339:667-71.

Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al: Detectarea, investigarea şi managementul hipertensiunii în timpul sarcinii: declaraţie de consens complet. Aust NZJ Obstet Gynecol 2000; 40:139-55.

Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al: Raportul conferinţei de consens al Societăţii Canadei de Hipertensiune. 3. Tratamentul farmacologic al tulburărilor hipertensive în sarcină. Can Med Assoc J 1997;157:1245-54.

von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB şi colab.: Scăderea presiunii arteriale medii şi restricţia creşterii fetale în hipertensiunea sarcinii: o meta-analiză. Lancet 2000;355:87-92.

Caetano M, Ornstein MP, Von Dadelszen P, et al: Un sondaj al practicienilor canadieni privind managementul tulburărilor hipertensive ale sarcinii. Hypertens Pregnancy 2004;23:61-74.

McLaughlin MK, Roberts JM: Modificări hemodinamice, capitolul 3. În Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, a 2-a ed. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1999, pp. 69-102.

Conrad KP, Lindheimer MD: Alterări renale şi cardiovasculare, capitolul 8. În Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, a 2-a ed. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1999, pp. 263-326.

August P, Lindheimer MD: Hipertensiune arterială cronică. În Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, ed. a 2-a. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1999, pp. 605-33.

August PA, Seeley JE: Sistemul renină angiotensină în sarcina normală şi hipertensivă şi în funcţia ovariană. În Laragh JH, Brenner BM (eds): Hipertensiune: Fiziopatologie, Diagnostic şi Management, Ed. a 2-a. New York, Raven Press, 1995, pp. 2225-44.

Merrill DC, Karoly M, Chen K şi colab.: Angiotensin-(1-7) în sarcina normală şi preeclamptică. Endocrine 2002;18:239-45.

Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, şi colab.: Aspecte noi în patofiziologia preeclampsiei. J Am Soc Nephrol 2004;1 5:2440-8.

Kamari Y, Sharabi Y, Leiba A, et al: Hipertensiunea peripartum din feocromocitom: O entitate rare şi provocatoare. Am J Hypertens 2005;18:1306-12.

Le TT, Haskal ZJ, Holland GA şi colab.: Plasarea de stent endovascular şi angiografia prin rezonanţă magnetică pentru gestionarea hipertensiunii arteriale şi a ocluziei arterei renale în timpul sarcinii. Obstet Gynecol 1995;85:822-5.

Lindheimer MD, Richardson DA, Ehrlich EM şi colab: Homeostazia potasiului în sarcină. J Reprod Med 1987;32:517-32.

Hauth JC, Cunningham FG: Preeclampsia-Eclampsia, Capitolul 5. În Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, a 2-a ed. Stamford, Conn, Appleton & Lange, 1999, pp. 169-99.

Waugh J, Bell SC, Kilby MD şi colab.: Estimarea proteinei urinei în sarcina hipertensivă: care praguri şi teste de laborator prezic cel mai bine rezultatul clinic? Hypertens Pregnancy 2005;24:291-302.

Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al: Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994;170:137-41.

Waugh JJ, Bell SC, Kilby MD şi colab.: Analiza optimă a urinei la pat pentru detectarea proteinuriei în sarcina hipertensivă:

Un studiu al acurateţei diagnosticului. BJOG 2005;112:412-7.

Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble R şi colab: Risc diferenţial de tulburări hipertensive ale sarcinii în rândul femeilor hispanice. J Am Soc Nephrol 2004;15:1330-8.

Williams WW Jr, Ecker JL, Thadhani RI, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. Cazul 38-2005. O femeie însărcinată de 29 de ani cu sindrom nefrotic şi hipertensiune arterială. N Engl J Med 2005;353:2590-600.

Ekbom P, Damm P, Nogaard K şi colab: Excreţia urinară de albumină şi tensiunea arterială la 24 de ore ca predictori ai pre-eclampsiei în diabetul de tip I. Diabetologia 2000;43:927-31.

Stehman-Breen CO, Levine RJ, Qian C şi colab: Risc crescut de preeclampsie în rândul femeilor însărcinate nulipare cu hematurie idiopatică. Am J Obstet Gynecol 2002;187:703-8.

Fisher KA, Luger A, Spargo BH şi colab.: Hipertensiune în timpul sarcinii: corelaţii clinico-patologice şi prognostic la distanţă. Medicină 1981;60:267-76.

Maynard SE, Min JY, Merchan J şi colab.: Excesul de tirozin kinaza 1 (sFlt1) solubilă placentară poate contribui la disfuncţia endotelială, hipertensiunea arterială şi proteinuria în preeclampsie.

J Clin Invest 2003;111:649-58.

Visser W, Wallenburg HC: Observaţii hemodinamice centrale la pacienţii preeclamptici netrataţi. Hipertensiune arterială 1991;17: 1072-77.

Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R şi colab.: Hemodinamica centrală maternă în tulburările hipertensive ale sarcinii. Obstet Gynecol 1999;94:978-84.

Spasojevic M, Smith SA, Morris JM şi colab.: Analiza undelor de puls arterial periferic la femeile cu pre-eclampsie şi hipertensiune gestaţională. BJOG 2005;112:1475-8.

Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, et al: Central hemodynamics of hypertensive disorders in pregnancy. Am J Hypertens 2004;17:941-6.

Hibbard JU, Korcarz CE, Nendaz GG şi colab.: Sistemul arterial în pre-eclampsie şi hipertensiune cronică cu pre-eclampsie suprapusă. BJOG 2005;112:897-903.

Pollak VE, Nettles JB: Rinichiul în toxemia sarcinii: un studiu clinic şi patologic bazat pe biopsii renale. Medicine (Baltimore) 1960;39:469-526.

Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al: Am J Obstet Gynecol 2006;194:160.e1-160.e8.

Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, et al: Hypertension 2005;46: 1263-9.

Sheehan H, Lynch JB: Patologia toxemiei sarcinii. Londra, Churchill, 1973.

Belfort MA, Varner MA, Dizon-Townson DS, et al: Presiunea de perfuzie cerebrală, şi nu fluxul sanguin cerebral, poate fi determinantul critic al leziunii intracraniene în preeclampsie: O nouă ipoteză. Am J Obstet Gynecol 2002;187:626-34.

Belfort MA, Saade GR, Yared M şi colab.: Modificarea presiunii de perfuzie cerebrală estimată după tratamentul cu nimodipină sau sulfat de magneziu la pacienţii cu preeclampsie. Am J Obstet Gynecol 1999;181:402-7.

Belfort MA, Tooke-Miller C, Allen JC Jr, et al: Labetalolul scade presiunea de perfuzie cerebrală fără a afecta negativ fluxul sanguin cerebral în gravida hipertensive. Hypertens Pregnancy 2002; 21:185-97.

Khalil RA, Granger JP: Mecanisme vasculare ale presiunii arteriale crescute în preeclampsie: Lecţii de la modele animale. Am J Physiol 2002;283:R29-45.

Levine RJ, Iam C, Qian C şi colab.: Endoglină solubilă şi alţi factori antiangiogenici circulanţi în preeclampsie. N Engl J Med 2006;355:992-1005.

Schobel HP, Fischer T, Heuszer K şi colab.: Preeclampsia — o stare de hiperactivitate simpatică. N Engl J Med 1996;335:1480-5.

Fischer T, Schobel HP, Frank H şi colab: Pregnancy-induced simpatic overactivity: A precursor of preeclampsia. Eur J Clin Invest 2004;34:443-8.

AbdAlla S, Lother H, el Massiery A, et al: Creşterea heterodimerii receptorilor AT(1) în preeclampsie mediază o reacţie îmbunătăţită la angiotensina II. Nat Med 2001;7:1003-9.

Wallukat G, Homuth V, Fischer T şi colab: Pacienţii cu preeclampsie dezvoltă autoanticorpi agonistici împotriva receptorului angiotensinei AT1. J Clin Invest 1999;103:945-52.

Serreau R, Luton D, Macher MA şi colab.: Toxicitatea dezvoltării antagoniştilor receptorilor angiotensinei II de tip 1 în timpul sarcinii umane: un raport de 10 cazuri. BJOG 2005;112:710-2.

Magee LA, Duley L: Beta-blocante orale pentru hipertensiune uşoară până la moderată în timpul sarcinii, Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD002863.

Abalos E, Duley L, Steyn DW şi colab.: Terapie cu medicamente antihipertensive pentru hipertensiunea uşoară până la moderată în timpul sarcinii. Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD002252.

Collins R, Yusuf S, Peto R: Prezentare generală a studiilor randomizate de diuretice în sarcină. BMJ 1985;290:17-23.

Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al: Trial of calcium to prevent preeclampsia. N Engl J Med 1997;337:69-76.

53a. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al: Organizaţia Mondială a Sănătăţii Suplimentarea de calciu pentru prevenirea preeclampsiei Trial Group. Studiu randomizat al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii privind suplimentarea cu calciu în rândul femeilor însărcinate cu aport scăzut de calciu. Am J Obstet Gynecol 2006;194: 639-49.

Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al: Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women, N Engl J Med 1993;329:1213-18.

Grupul colaborativ CLASP (Studiu colaborativ cu doze mici de aspirină în timpul sarcinii), CLASP: Un studiu randomizat cu doze mici de aspirină pentru prevenirea şi tratamentul preeclampsiei la 9364 de femei însărcinate. Lancet 1994;343:619-29.

Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M şi colab.: agenţi antiplachetari pentru prevenirea pre-eclampsiei şi a complicaţiilor acesteia. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD004659.

Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR: Efectele dependente de timp de administrare ale aspirinei la femeile cu risc diferit de preeclampsie. Hipertensiune arterială 1999;34:1016-23.

Salomon O, Seligsohn U, Steinberg DM, et al: Factorii protrombotici comuni la femeile nulipare nu compromit fluxul sanguin în circulaţia feto-maternă şi nu sunt asociaţi cu preeclampsie sau restricţie de creştere intrauterină. Am J Obstet Gynecol 2004;191:2002-9.

Mello G, Parretti E, Marozio L şi colab.: Trombofilia este asociată în mod semnificativ cu preeclampsia severă: Rezultatele unui studiu pe scară largă, controlat cu cazuri. Hipertensiune arterială 2005; 46:1270-4.

Paretti E, Mello G, Fatini C şi colab.: LMWH vs nici un tratament la pacienţii cu preeclampsie anterioară pentru restricţia creşterii fetale plus mutaţii heterozigote ale factorului V Leiden sau ale protrombinei G20210A: un studiu randomizat, prezentat la cea de-a 26-a reuniune anuală a Societăţii pentru Medicină Materno-Fetală, rezumat, 2206,

Poston L, Briley AL, Seed PT şi colab., pentru Consorţiul de studii Vitamine în preeclampsie (VIP): Vitamina C şi vitamina E la femeile însărcinate cu risc de preeclampsie (trial VIP): studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2006;367:1145-54.

Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR şi colab., pentru grupul de studiu ACTS: Vitaminele C şi E şi riscurile de preeclampsie şi complicaţii perinatale. N Engl J Med 2006;354:1796-806.

Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, et al: Raport final al studiului asupra hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii: Efectele tratamentului specific asupra creşterii şi dezvoltării copiilor.

Lancet 1982;1:647-9 (Lucrările anterioare ulterioare din acest proces au fost de Mutch, Moar, Ounsted şi Redman, apărute în Early Hum Dev 1977;1:47-57 şi 1:59-67).

Ray J. BMC Preg Childbirth 2001;1:6.

Butters L, Kennedy S, Rubin PC: Atenololul în hipertensiunea esenţială în timpul sarcinii. BMJ 1990;301:587-9.

Lip GY, Beevers M, Churchill D şi colab.: Efectul atenololului asupra greutăţii la naştere. Am J Cardiol 1997;79:1436-8.

Bayliss H, Churchill D, Beevers M şi colab.: Medicamente antihipertensive în sarcină şi creşterea fătului: dovezi pentru „programarea farmacologică" în primul trimestru? Hypertens Pregnancy 2002;21:161-74.

Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, et al: Prevention of preeclampsia; un studiu randomizat cu atenolol la pacienţii hiperdinamici înainte de debutul hipertensiunii. Obstet Gynecol 1999; 93:725-33.

Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE: Recunoaşterea şi gestionarea fetopatiei inhibitoare a enzimei de conversie a angiotensinei. Pediatr Nephrol 1995;9:382-5.

Supravegherea după punerea pe piaţă pentru utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în timpul primului trimestru de sarcină - Statele Unite, Canada şi Israel, 1987-1995, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:240-2.

Duley L, Henderson-Smart DJ: Medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4) CD001449.

Magee LA, Cham C, Waterman EJ şi colab.: Hidralazina pentru tratamentul hipertensiunii severe în timpul sarcinii: meta-analiză. BMJ 2003;327:955-60.

Shoemaker CT, Meyers M: Nitroprusiatul de sodiu pentru controlul bolii hipertensive severe a sarcinii: Raport de caz şi discuţie despre toxicitatea potenţială. Am J Obstet Gynecol 1984; 149:171-3.

Easterling TR, Carr DB, Davis C şi colab.: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cu doză mică, cu acţiune scurtă, ca terapie de salvare în timpul sarcinii. Obstet Gynecol 2000;96:956-61.

Meher S, Abalos E, Carroli G, et al: Bedrest cu sau fără spitalizare pentru hipertensiune în timpul sarcinii, Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD003514.

Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ şi colab. pentru anchetatorii PETRA: Un studiu controlat randomizat care compară două strategii de management temporar, una cu şi una fără extindere a volumului plasmatic, pentru preeclampsia severă şi precoce. BJOG 2005;112:1358-68.

Sibai BM: Diagnosticul, prevenirea şi managementul eclampsiei. Obstet Gynecol 2005;105:402-10.

Grupul de colaborare Eclampsia: Ce anticonvulsivant pentru femeile cu eclampsie? Dovezi din studiul colaborativ cu eclampsie. Lancet 1995;345:1455-63.

Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG: O comparaţie a sulfatului de magneziu cu fenitoina pentru prevenirea eclampsiei. N Engl J Med 1995;333:201-5.

Grupul de colaborare Magpie Trial: Femeile cu preeclampsie şi bebeluşii lor beneficiază de sulfat de magneziu? The Magpie Trial: Un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet 2002;359:1877-9.

Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA: Medicamente în laptele uman: Consideraţii farmacocinetice clinice. Clin Pharmacokinet 1988;14:217-40.

Beardmore KS, Morris JM, Gallery EDM: Excreţia medicamentelor antihipertensive în laptele matern uman: o revizuire sistematică. Hypertens Pregnancy 2002;21:85-95.

Devlin RG, Fleiss PM: Captopril în sângele uman şi laptele matern. J Clin Pharmacol 1981;21:110-13.

Managementul hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi

Bonita Falkner

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere 702

Definiţia hipertensiunii în copilărie 702 Măsurarea tensiunii arteriale la tineri 705

Cauzele hipertensiunii la tineri 706 Evaluarea hipertensiunii la copii şi

Adolescenţi 707

Managementul hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi 709

Tratamente antihipertensive pentru copii şi adolescenţi 710

Rezumatul 711

INTRODUCERE

Hipertensiunea arterială poate apărea în orice fază a copilăriei, din perioada nou-născutului până la adolescenţă. Hipertensiunea arterială în copilărie este definită diferit decât la vârsta adultă şi apare mai rar decât la adulţi. Cauzele de bază ale hipertensiunii arteriale sunt identificate mai frecvent la copii decât la adulţi. Hipertensiunea arterială din copilărie are, de asemenea, unele asemănări izbitoare cu hipertensiunea la adulţi. Hipertensiunea arterială severă, netratată la copii are un rezultat la fel de slab ca şi la adulţi.1 Copiii cu hipertensiune arterială esenţială pot avea aceiaşi factori de risc pentru boli cardiovasculare ca şi adulţii; iar copiii cu hipertensiune arterială pot beneficia de intervenţii pentru controlul tensiunii arteriale (TA). Diagnosticul de hipertensiune necesită măsurători ale TA, sistolice sau diastolice, sau ambele, care sunt în mod constant egale cu sau peste percentila 95 pentru vârstă, sex şi înălţime.2 Cu această definiţie statistică, prevalenţa hipertensiunii este de aşteptat să fie de 1% până la 5%. Pe măsură ce se acordă mai multă atenţie evaluării TA la copii în timpul vizitelor de rutină la îngrijirea sănătăţii şi ca urmare a ratelor în creştere ale obezităţii infantile, sunt identificate mai multe cazuri de hipertensiune arterială la tineri. Un aspect important în gestionarea TA crescută la tineri este acela de a determina când TA crescută este un semn al unei boli de bază, ca şi în cazul hipertensiunii arteriale secundare; iar când TA crescută în copilărie este o expresie timpurie a hipertensiunii primare (esenţiale).

DEFINIŢIA HIPERTENSIUNII ÎN COPILĂRIE

Normotensiune arterială: TA sistolică şi diastolică <90-a percentila.

Prehipertensiune arterială: TA sistolică sau diastolică >90-a percentila şi <95-a percentila (pentru adolescenţi >120/80 mm Hg şi <95-centila).

Hipertensiune arterială în stadiul 1: TA sistolică sau diastolică, sau ambele, între percentila 95 şi 5 mm Hg peste percentila 99.

Hipertensiune arterială în stadiul 2: TA sistolică sau diastolică sau ambele, >5 mm Hg peste percentila 99.

Definiţia hipertensiunii la adulţi se bazează pe nivelul TA care este asociat cu creşterea riscului de evenimente cardiovasculare. Deşi riscul de evenimente cardiovasculare la adulţi creşte pe măsură ce TA creşte peste 115/75 mm Hg3, hipertensiunea continuă să fie definită ca TA care depăşeşte 140/90 mm Hg, indiferent de vârstă sau sex. Cu toate acestea, la copii, cu excepţia hipertensiunii extreme, aşa cum sa menţionat mai devreme, nu există date care au legat un nivel de TA cu evenimentele cardiovasculare ulterioare. În absenţa unor astfel de date, hipertensiunea arterială este definită statistic. Rezultatele mai multor studii epidemiologice mari care au măsurat TA la copiii sănătoşi2,4-6 oferă date din care a fost stabilită distribuţia normală a TA la copiii şi adolescenţii sănătoşi din Statele Unite.2 O analiză a datelor TA la copiii sănătoşi din Europa descrie un model similar de distribuţie a TA.7,8.

O creştere progresivă a TA are loc odată cu creşterea vârstei de-a lungul copilăriei, concomitent cu creşterea normală a înălţimii şi greutăţii asociată vârstei. Astfel, există o relaţie consistentă a TA cu dimensiunea corpului în copilărie; şi există o schimbare normală ascendentă a TA odată cu creşterea. O diferenţă de gen în distribuţia TA apare în adolescenţă, care este concomitentă cu o diferenţă de gen în înălţime.

Definiţia hipertensiunii la copii delimitează segmentul superior al distribuţiei normale a TA la fiecare vârstă a copilăriei.2,4 Odată cu extinderea datelor epidemiologice şi cu o analiză ulterioară a determinanţilor de creştere ai TA în copilărie, percentila 95 este ajustată în continuare pentru înălţime.2,6 Definiţia actuală a hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi este măsurarea sistolica sau diastolica repetată, care este mai mare decât sistolica sau diastolica. Percentila 95 pentru vârstă, sex şi înălţime. Severitatea hipertensiunii este definită şi în funcţie de gradul de creştere a TA. Tabelul 40-1 oferă nivelul TA pentru percentilele 90, 95 şi 99 pentru percentilele de vârstă, sex şi înălţime pentru băieţi, iar Tabelul 40-2 oferă aceleaşi niveluri de percentile pentru fete.2 În fiecare tabel, percentila 50 pentru TA sistolică şi diastolică este, de asemenea, furnizată pentru a indica distribuţia punctului de mijloc al TA.

Tabelul 40-1 Nivelurile tensiunii arteriale la băieţi în funcţie de vârstă şi percentile de înălţime

A continuat

şi o manşetă pentru coapsă pentru măsurarea TA a piciorului. Ultimele două manşete pot fi necesare pentru utilizare la adolescenţii obezi.

Măsurarea TA la copii ar trebui efectuată în a

Măsurarea TA la copii şi adolescenţi ar trebui efectuată într-o manieră standardizată, care este similară cu metodele utilizate în elaborarea tabelelor TA. În clinica ambulatorie metoda preferată pentru măsurarea TA la copii este prin auscultarea cu un tensiometru standard. Au fost publicate ghiduri detaliate pentru măsurarea TA la tineri.2,9 Măsurarea corectă a TA la copii necesită utilizarea unei manşete adecvate pentru dimensiunea braţului copilului. Ar trebui selectată o manşetă care are o lăţime a vezicii urinare de aproximativ 40% din circumferinţa braţului la jumătatea distanţei dintre olecran şi acromion, deoarece de obicei acoperă 80% până la 100% din circumferinţa braţului. Majoritatea producătorilor de manşete BP oferă linii pe manşetă care sunt utile în alegerea mărimii corecte a manşetei pentru un anumit copil. Echipamentul necesar pentru măsurarea TA la copiii cu vârsta de 3 ani până la adolescenţă include trei manşete pediatrice de dimensiuni diferite, precum şi o manşetă standard pentru adulţi, o manşetă supradimensionată, un mediu liniştit şi confortabil după 3 până la 5 minute de repaus, conform unei proceduri similare cu cea descrisă pentru adulţi9. Copilul ar trebui să aibă picioarele pe podea în timp ce se măsoară TA, în loc să atârne picioarele de o masă de examinare. Supraumflarea manşetei trebuie evitată din cauza disconfortului, în special la copiii mai mici. TA ar trebui măsurată şi înregistrată de cel puţin două ori de fiecare dată. Dispariţia sunetelor Korotkoff sau al cincilea sunet Korotkoff (K5) este definiţia presiunii diastolice la adulţi. La copii, în special la preadolescenţi, este frecvent prezentă o diferenţă de câţiva mm Hg între al patrulea sunet Korotkoff, înăbuşirea sunetelor Korotkoff şi K5.10 Datele normative ale TA la copii indică faptul că K5 poate fi utilizat ca măsură a TA diastolică la copii, precum şi la adulţi. Când există un decalaj mare între K4 şi K5, ambele numere trebuie înregistrate.

Nivelul TA la un copil este interpretat prin compararea TA măsurată a copilului cu tabelele TA. Interpretarea precisă necesită trasarea TA în funcţie de percentila de înălţime a copilului, precum şi de vârstă şi sex. Înălţimea copilului este măsurată şi trasată pe curbele standard de creştere a copilului. Percentila de înălţime este utilizată în tabele, în care nivelul TA pentru percentilele 90 şi 95 la vârsta, sexul şi percentila de înălţime ale copilului sunt comparate cu TA măsurată a copilului. Tabelele 40-1 şi 40-2, care conţin nivelurile TA pentru percentilele 50, 90, 95 şi 99 în funcţie de sex, vârstă şi înălţime, sunt din cel de-al

patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi,2 (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/child_tbl.htm). Un program poate fi descărcat de pe acest site pentru a oferi o clasificare a stării TA a copilului atunci când sunt introduse sexul, vârsta, înălțimea şi TA.

Măsurătorile crescute ale TA la un copil sau adolescent trebuie confirmate prin vizite repetate înainte de a pune diagnosticul de hipertensiune arterială. O medie a mai multor măsurători ale TA luate în săptămâni sau luni oferă o caracterizare mai precisă a nivelului TA al unui individ. Standardele populaţiei pentru monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM) pe o perioadă de 24 de ore la copii şi adolescenţi sunt acum disponibile11, iar datele ABPM TA pot fi utile în luarea deciziilor clinice la aceşti pacienţi.12 ABPM poate fi utilizată pentru a detecta „hipertensiunea de haină albă", pentru a determina necesitatea terapiei farmacologice şi pentru a evalua eficacitatea intervenţiilor terapeutice. Atunci când ABPM este utilizată la copii sau adolescenţi, trebuie utilizată dimensiunea adecvată a manşetei şi trebuie utilizate valorile corespunzătoare ale TA pentru copilărie pentru interpretarea rezultatelor.

CAUZE ALE HIPERTENSIEI LA TINERI

Strategiile de gestionare a hipertensiunii la un copil sau adolescent sunt determinate de cauza de bază a hipertensiunii - adică dacă hipertensiunea este primară (sau esenţială) sau dacă hipertensiunea este secundară unei alte cauze. Dacă hipertensiunea este secundară, managementul va fi determinat de tulburarea de bază care cauzează TA crescută. De exemplu, managementul unui copil cu hipertensiune arterială secundară glomerulonefritei cronice ar fi un medicament antihipertensiv care ar scădea TA şi, de asemenea, ar conferi, eventual, protecţie renală. Alternativ, managementul pentru un copil cu hipertensiune arterială secundară hipertiroidismului ar fi corectarea hipertiroidiei, precum şi controlul TA cu medicamente antihipertensive până când copilul este eutiroidian.

Hipertensiune arterială secundară

Deşi hipertensiunea arterială este, în general, mai puţin răspândită la copii decât la adulţi, hipertensiunea care este secundară unei tulburări renale sau endocrine subiacente este mai frecvent întâlnită la copiii hipertensivi decât la adulţii hipertensivi. Prevalenţa hipertensiunii secundare la tineri variază în funcţie de vârsta şi severitatea hipertensiunii. Hanna et al.13 au identificat o cauză secundară a hipertensiunii arteriale la 90% dintre copiii cu vârsta sub 10 ani; doar 10% dintre aceşti copii mici au fost consideraţi ca având hipertensiune arterială esenţială. Un raport asupra unei serii care a inclus atât copii, cât şi adolescenţi cu hipertensiune arterială descrie hipertensiunea secundară la 65% dintre adolescenţi, cu 35% dintre adolescenţi având hipertensiune arterială esenţială.14 Odată cu creşterea atenţiei acordate nivelului TA la tineri, împreună cu ratele în creştere ale obezităţii infantile, proporţia copiilor şi adolescenţilor cu hipertensiune arterială esenţială este în creştere.

Copiii mici, cu vârsta sub 12 ani, cu hipertensiune arterială susţinută sunt mai susceptibili de a avea o cauză secundară a hipertensiunii. Gradul de hipertensiune arterială este, de asemenea, un indiciu important, deoarece creşterea severă a TA la un copil mic este cel mai probabil să se datoreze unei anomalii subiacente. Copiii şi adolescenţii cu hipertensiune arterială în stadiul 2 ar trebui să aibă o evaluare amănunţită pentru posibilele cauze ale hipertensiunii arteriale şi pentru dovezile de afectare a organelor ţintă. Deşi lista afecţiunilor care pot provoca hipertensiune la tineri este lungă, majoritatea cauzelor identificabile ale hipertensiunii la tineri sunt legate de tulburările renale. Tabelul 40-3 oferă o listă a cauzelor care stau la baza hipertensiunii arteriale cronice la tineri, precum şi a afecţiunilor asociate cu hipertensiunea acută la tineri.

Pentru copiii cu vârsta de până la 10 ani, principalele cauze ale hipertensiunii arteriale sunt bolile parenchimatoase renale, coarctaţia aortei şi stenoza arterei renale. Coarctarea aortei, o anomalie cardiacă congenitală care poate fi omisă la sugari şi copii mici, ar trebui luată în considerare la un copil hipertensiv.15-17 Tulburările care provoacă hipertensiunea acută includ glomerulonefrita postinfecţioasă şi sindromul hemolitic uremic. Unele afecţiuni, cum ar fi sindromul hemolitic uremic, pot provoca cicatrici renale permanente care duc la hipertensiune arterială cronică.

Cauzele secundare ale hipertensiunii care sunt detectate cel mai frecvent la adolescenţi sunt bolile parenchimatoase renale, cum ar fi pielonefrita cronică, glomeruloscleroza segmentară focală (FSGS) și alte tipuri de glomerulonefrită cronică. Comportamentele adolescenţilor care pot contribui la creşterea tensiunii arteriale sunt consumul de substanţe ilicite, în special cocaină şi compuşi legaţi de amfetamine.18,19 Alte substanţe care au fost asociate cu hipertensiune arterială la adolescenţi includ supresoarele poftei de mâncare (atât pe bază de reţetă, cât şi fără prescripţie medicală), contraceptivele orale, consumul excesiv de alcool şi utilizarea de steroizi anabolizanţi pentru culturism.20

Hipertensiune arterială esenţială

Hipertensiunea arterială esenţială a fost considerată în mod tradiţional o tulburare a adulţilor în vârstă. Totuși, conceptul că hipertensiunea esenţială îşi are rădăcinile în copilărie poate fi dedus din datele de urmărire a TA, care demonstrează că copiii cu TA crescută vor continua să aibă TA crescută ca adulţi.6 Dovezile leziunii organului ţintă sunt detectabile la copiii şi adolescenţii cu hipertensiune arterială esenţială, chiar şi cu grade uşoare de creştere a TA. Folosind ecocardiografie şi valori de referinţă adecvate pentru structura cardiacă, hipertrofia ventriculară stângă (LVH) a fost raportată la 30% până la 40% dintre copiii şi adolescenţii cu hipertensiune arterială. faza unei boli cronice.

Copiii şi adolescenţii cu hipertensiune arterială esenţială demonstrează, în general, mai multe caracteristici clinice sau asociate.

factori de risc citaţi. Gradul de creştere a TA este în general uşor, aproximând percentila 95 şi există adesea o variabilitate considerabilă a TA în timp. O observaţie clinică consecventă la copiii care prezintă hipertensiune arterială esenţială uşoară este un istoric pozitiv de hipertensiune arterială la părinţi sau bunici sau ambele.25-27

Atât la copii, cât şi la adulţi, greutatea corporală mai mare şi creşterea greutăţii corporale se corelează cu o tensiune arterială mai mare.28 Hipertensiunea esenţială la copii este frecvent asociată cu obezitatea, care pare a fi un factor contributiv, deoarece chiar şi o reducere modestă a excesului de adipoziţie este adesea asociată cu o reducere a TA.

Prevalenţa obezităţii infantile este în creştere,32 fiind mai mult decât dublată în ultimii 20 de ani.33 O analiză a două seturi separate de date din National Health and Nutrition Examination Survey a demonstrat o creştere mică, dar semnificativă statistic a nivelului TA la copil, care se datorează în mare parte creşterii concomitente a obezităţii. Sensibilitatea marcată a TA la aportul de sodiu a fost demonstrată la adolescenţii obezi, cu o diminuare semnificativă a răspunsului TA la sodiu după reducerea greutăţii.29,30 HVI poate fi detectată la până la 40% dintre copiii obezi cu TA mare.35

Termenul de sindrom metabolic sau sindrom de rezistenţă la insulină a fost aplicat afecţiunii în care coexistă TA mare, diabet zaharat sau prediabet nedependent de insulină, ateroscleroză şi obezitate (vezi capitolul 38). Sindromul metabolic este asociat cu creşteri marcate ale riscului de evenimente cardiovasculare la indivizi şi la populaţie.36 Copiii şi adulţii pot prezenta caracteristici ale sindromului metabolic.37-39 Unii cercetători au detectat sindromul metabolic la descendenţii neobezi ai părinţilor hipertensivi,40,41 indicând o componentă ereditară a sindromului. Caracteristicile sindromului metabolic sunt, de asemenea, congruente cu copilul supraponderal care are un istoric familial puternic de hipertensiune arterială sau boli cardiace precoce şi hipertensiune arterială în stadiul 1.42 Deşi aceşti copii nu sunt expuşi riscului de efecte adverse imediate ale TA mai mare decât normală, ei ar trebui consideraţi cu risc crescut de boli cardiovasculare viitoare.43 Ei pot beneficia de modificări comportamentale care îmbunătăţesc acţiunea insulinei, controlul creşterii activităţii fizice şi controlul creşterii adipozitei.

EVALUAREA HIPERTENSIUNII LA COPII SI ADOLESCENTI

Evaluaţi pentru o cauză identificabilă

Evaluaţi pentru comorbidităţi

Evaluaţi pentru afectarea organului ţintă

Când hipertensiunea susţinută este stabilită la un copil prin măsurători repetate ale TA care sunt la sau peste percentila 95, este necesară o evaluare suplimentară. Amploarea evaluării diagnostice este determinată de tipul de hipertensiune suspectată. Când se ia în considerare o cauză secundară, poate fi necesară o evaluare mai amplă. Pe de altă parte, atunci când TA

crescută a pacientului este mai probabil să fie o expresie precoce a hipertensiunii esenţiale, câteva studii de screening de diagnostic pot fi suficiente. Copiii sau adolescenţii cu hipertensiune arterială severă, în special copiii mici, au în general o cauză subiacentă identificabilă. Recomandările pentru evaluarea hipertensiunii arteriale la copii includ acum (1) evaluarea unei cauze identificabile; (2) evaluarea comorbidităţii; şi (3) evaluarea leziunilor organului ţintă.2

Istoricul medical şi examenul fizic sunt instrumente de bază pentru a determina dacă caracteristicile prezentării unui pacient indică hipertensiune arterială esenţială sau reflectă o cauză secundară şi potenţial corectabilă. Un anumit complex de simptome dezvăluit în istoric sau constatări la examenul fizic poate determina, de asemenea, o investigaţie amănunţită. Orice pacient pediatric care este hipertensiv şi nu creşte normal ar trebui să fie supus unei evaluări pentru cauze secundare. Un debut brusc al TA crescută la un copil anterior normotensiv ar trebui să determine întotdeauna o căutare a cauzelor secundare. Absenţa unui istoric familial pozitiv de hipertensiune arterială ar trebui să crească nivelul de suspiciune pentru o tulburare de bază. O regulă generală este: cu cât copilul este mai mic şi cu cât TA este mai mare, cu atât mai probabil va exista o cauză secundară a hipertensiunii.

Copiii şi adolescenţii cu hipertensiune arterială esenţială au, în general, creşteri modeste ale TA, un istoric familial puternic de hipertensiune arterială esenţială, frecvenţă cardiacă crescută în repaus, valori variabile ale TA la măsurători repetate şi obezitate. Dacă nu se găsesc alte anomalii la istoric sau la examenul fizic, aceşti copii necesită o evaluare mai puţin extinsă pentru o tulburare de bază decât cei la care sunt suspectate cauze secundare. Cu toate acestea, copiii cu expresia precoce a hipertensiunii arteriale esenţiale, în special cei care sunt obezi, pot avea comorbidităţi asociate, inclusiv dislipidemie, apnee în somn şi prediabet. Aceste comorbidităţi merită tratament, deoarece contribuie la riscul de boli cardiovasculare.

Istoric medical

Istoricul medical şi examenul fizic sunt utilizate pentru a detecta indicii pentru a determina dacă creşterea TA este secundară sau primară şi de lungă durată sau de debut acut. Istoricul familiei este deosebit de important. Un istoric de hipertensiune arterială esenţială, infarct miocardic, accident vascular cerebral, boală renală, diabet zaharat şi obezitate ar trebui căutat atât la rudele de gradul I, cât şi la nivelul II. Debutul precoce al oricăreia dintre aceste afecţiuni la rude este relevant pentru evaluarea diagnostică a unui copil hipertensiv. Părinţii ar trebui să fie întrebaţi despre antecedentele familiale de afecţiuni ereditare care au ca componentă hipertensiunea arterială (de exemplu, boală polichistică de rinichi, neurofibromatoză, feocromocitom). Un alt tip familial de hipertensiune arterială este aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi, o afecţiune autosomal dominantă care ar trebui luată în considerare atunci când mai mulţi membri ai familiei au hipertensiune arterială precoce asociată cu hipokaliemie sau accident vascular cerebral.44,45.

Detaliile despre problemele de sănătate anterioare, cum ar fi antecedentele infecţiilor tractului urinar, sunt importante, deoarece pot exista nefropatie de reflux asociată, cicatrici

renale şi hipertensiune arterială rezultată. Un istoric al medicamentelor şi produselor eliberate fără prescripţie medicală poate fi de ajutor.46,47 Trebuie obţinute informaţii despre comportamentele legate de sănătate, cum ar fi dieta obişnuită, cantitatea de activitate fizică sau participarea la sport. Utilizarea drogurilor „de stradă", a tutunului fără fum, a pilulelor contraceptive orale, a fumatului, a ajutoarelor pentru dietă, a etanolului şi a steroizilor anabolizanţi ar trebui chestionate la adolescenţi.

Examenul fizic

Examenul fizic al unui copil hipertensiv ar trebui să includă o evaluare a ratei de creştere şi a dimensiunii corpului copilului. Greutatea, înălţimea şi indicele de masă corporală (IMC) ar trebui să fie reprezentate grafic în funcţie de vârstă şi sex pe diagramele de creştere a copilului. Anomalii de creştere asociate cu hipertensiunea arterială pot fi observate în cazul bolii renale cronice; hipertiroidism (care provoacă în primul rând hipertensiune arterială sistolică); feocromocitom; tulburări suprarenale; sau anumite anomalii genetice, cum ar fi sindromul Turner.

Pentru a exclude coarctarea aortei, TA trebuie măsurată în picior cu o manşetă de dimensiuni adecvate. În mod normal, nivelul TA măsurat în picior este puţin mai mare decât TA în braţ. Un copil cu coarctaţie va avea hipertensiune arterială sistolică la o extremitate superioară, uneori pulsuri femurale absente sau scăzute şi o TA la nivelul piciorului care este mai mică cu 10 mm Hg sau mai mare decât nivelul TA în braţ15,17.

Alte indicii fizice pentru o etiologie secundară a hipertensiunii arteriale la copil includ facies anormal sau trăsături dismorfice, care pot sugera o varietate de sindroame.48 De exemplu, atât sindroamele Turner, cât şi sindroamele Williams sunt asociate cu leziuni renovasculare sau cardiace care provoacă hipertensiune arterială. Leziunile vasculare renale pot provoca lovituri abdominale audibile. Leziunile cutanate sunt uneori primele manifestări ale tulburărilor, cum ar fi scleroza tuberoasă şi lupusul eritematos sistemic. Acantosis nigricans la copiii supraponderali poate fi un semn al toleranţei anormale la glucoză.

Testare de diagnosticare

Atunci când anamneza şi examenul fizic oferă indicii pentru o cauză specifică subiacentă a hipertensiunii, testele ulterioare ar trebui direcţionate către zona de suspiciune clinică. În absenţa unor indicii specifice, boala parenchimoasă renală trebuie luată în considerare deoarece este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii arteriale secundare în populaţia pediatrică. Studiile de screening pentru anomalii renale includ analiza urinei, electroliţii, creatinina, hemograma completă, urocultură şi ecografie renală. Evaluarea comorbidităţii include lipidele plasmatice a jeun pentru dislipidemie; un istoric de somn pentru apneea în somn; şi, dacă există antecedente familiale pozitive de diabet, un test de toleranţă la glucoză.

Evaluarea include, de asemenea, o evaluare a leziunilor organului ţintă. Prezenţa leziunii de organ ţintă oferă o măsură a cronicităţii şi severităţii (caracteristici uneori dificil de stabilit din istoric) şi va ajuta la deciderea dacă terapia farmacologică trebuie instituită. Radiografia toracică şi ECG nu sunt suficient de sensibile pentru a detecta LVH la copii şi adolescenţi;

ecocardiografia este un mijloc sensibil de cuantificare a masei ventriculare stângi (LVM) şi de detectare a îngroşării peretelui ventricular posterior şi septului interventricular. Pentru a ajusta diferenţele de mărime corporală, măsurătorile ecocardiografice ale LVM trebuie indexate la unele măsurători ale dimensiunii corpului, cum ar fi înălţimea, greutatea sau indicele de masă corporală. Înălţimea în metri (m2,7) este măsurarea recomandată pentru ajustarea LVM măsurată prin eco pentru a obţine un indice de masă ventricular stâng (LVMI). LVMI >51 g/m2'7 este criteriul adult pentru LVH. Folosind acest criteriu, un studiu a constatat că 15,5% dintre copiii hipertensivi au HVS.35 Cu toate acestea, ca şi în cazul nivelului TA, criteriile pentru adulţi pentru clasificarea categorială nu sunt adecvate pentru copii şi adolescenţi. Percentila 95 pentru LVMI la copii şi adolescenţi (pe baza datelor normative) este de 36,88 g/m2'7 pentru femei şi 39,36 g/m2'7 pentru bărbaţi.49 Când percentila 95 pentru LVMI a fost folosită ca criteriu pentru LVH într-un studiu multicentric al copiilor hipertensivi, 41 % LVH. În plus, LVH a fost detectată mai frecvent în rândul celor care erau obezi. În scopuri clinice, LVMI peste 40 g/m2'7 poate fi considerată o dovadă a afectarii organelor ţintă la un copil sau adolescent cu hipertensiune arterială.

O examinare oftalmologică a vaselor retiniene poate fi, de asemenea, utilă în detectarea semnelor de leziune vasculară hipertensivă.50 Utilitatea microalbuminuriei, uneori folosită ca marker pentru afectarea renală la adulţi,51 nu a fost determinată pentru copii. Restul evaluării ar trebui să fie direcţionat de constatări specifice privind istoricul şi examenul fizic, precum şi rezultatele studiilor iniţiale de screening. Anomaliile de laborator sau cu ultrasunete care sugerează o boală renală de bază vor necesita teste de diagnostic mai specifice. Anomaliile electrolitice pot indica necesitatea unor teste suplimentare ale reninei plasmatice şi aldosteronului şi studii imagistice.

MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII LA COPII SI ADOLESCENTI

Un algoritm pentru evaluarea şi tratamentul hipertensiunii la tineri este prezentat în Figura 40-1. Algoritmul ia în considerare vârsta copilului, severitatea hipertensiunii şi prezenţa sau absenţa obezităţii.

Normotensiv

Nu este necesară nicio intervenţie. TA ar trebui remăsurată la următorul examen fizic programat. Copilul şi părintele său ar trebui încurajaţi să menţină sau să dezvolte un stil de viaţă sănătos, inclusiv niveluri adecvate de activitate fizică, diete sănătoase pentru inimă şi evitarea creşterii excesive în greutate.

Prehipertensiv

Pacienţii pediatrici cu prehipertensiune arterială ar trebui să li se verifice din nou tensiunea arterială în 6 luni. Modificările terapeutice ale stilului de viaţă (TLC) sunt adecvate şi pot scădea TA sau pot reduce creşterea în continuare a TA. Componentele majore ale TLC - activitatea fizică, modificarea dietei şi controlul greutăţii - ar trebui să fie puternic încurajate, în special atunci când copilul prehipertensiv este, de asemenea, obez. Evaluarea ulterioară a comorbidităţii şi afectarea organelor ţintă poate fi indicată la unii copii cu

prehipertensiune arterială. Un pacient pediatric cu prehipertensiune arterială şi obezitate are deja două componente ale sindromului metabolic şi ar trebui evaluat pentru alte comorbidităţi, inclusiv niveluri anormale de lipide plasmatice. Un copil obez prehipertensiv cu antecedente familiale puternice de diabet zaharat de tip 2 sau acanthosis nigricans ar trebui, de asemenea, să aibă o evaluare a metabolismului glucozei. Atunci când sunt detectaţi mai mulţi factori de risc la un copil obez prehipertensiv, o ecocardiogramă poate fi utilă pentru a determina managementul ulterioară. Copiii cu boală renală cronică sau diabet zaharat, ambele tipuri 1 şi 2, care au niveluri de TA în intervalul prehipertensiv şi nu răspund la TLC ar trebui să primească terapie farmacologică suficientă pentru a-şi reduce TA sub percentila 90 pentru beneficii de protecţie renală. În absenţa obezităţii, a altor factori de risc sau a bolilor cronice, copiii şi adolescenţii cu prehipertensiune arterială ar trebui să li se monitorizeze TA la fiecare 6 luni împreună cu TLC.

Etapa 1 Hipertensiune arterială

Măsurarea TA trebuie repetată pentru a confirma diagnosticul de hipertensiune arterială în decurs de 1 până la 2 luni. Când se verifică hipertensiunea în stadiul 1, trebuie efectuată o evaluare diagnostică. Ar trebui să includă o evaluare pentru comorbidităţi şi leziuni ale organelor ţintă, precum şi cauza identificabilă. Dacă evaluarea detectează o cauză subiacentă a hipertensiunii, cum ar fi boala renală, coarctaţia aortei sau tulburarea endocrină, managementul ulterioară implică tratamentul cauzei de bază şi controlul TA. TLC-urile sunt adecvate şi ar trebui incluse în gestionarea hipertensiunii secundare în stadiul 1, dar majoritatea pacienţilor vor necesita, de asemenea, tratament farmacologic pentru a controla TA la un nivel care este sub percentila 90. Atunci când nu se identifică nicio cauză de bază a hipertensiunii şi se presupune că hipertensiunea este primară, terapia iniţială ar trebui să se concentreze pe TLC, în special dacă copilul este obez. Terapia farmacologică este indicată în stadiul 1 de hipertensiune arterială primară dacă copilul este simptomatic, are dovezi de afectare a organului ţintă sau are hipertensiune arterială persistentă în ciuda TLCs.

Etapa 2 Hipertensiune arterială

Evaluarea ar trebui să înceapă la copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială în stadiul 2 în decurs de o săptămână de la diagnostic (mai devreme dacă este simptomatică). Copiii, în special cei foarte tineri, cu acest grad de hipertensiune arterială sunt susceptibili de a avea hipertensiune arterială secundară. Unii copii cu hipertensiune arterială în stadiul 2 pot beneficia de trimitere la consultanţi cu experienţă în hipertensiune arterială pediatrică. Pacienţii pediatrici cu hipertensiune arterială în stadiul 2 vor necesita terapie farmacologică pentru controlul TA, precum şi gestionarea cauzei subiacente dacă se constată că hipertensiunea este secundară. Unii adolescenţi cu hipertensiune arterială în stadiul 2 pot avea hipertensiune arterială primară, mai ales dacă sunt şi obezi. Deşi este necesară terapia medicamentoasă, eforturile de a obţine o scădere în greutate sunt importante şi pentru adolescenţii obezi cu hipertensiune în stadiul 2.

TRATAMENTE ANTIHIPERTENSIVE PENTRU COPII SI ADOLESCENTI

Schimbări terapeutice ale stilului de viaţă

Schimbările de comportament legate de sănătate în dietă, activitatea fizică şi controlul greutăţii îmbunătăţesc controlul TA la copii, precum şi la adulţi. Aceste TLC sunt adecvate ca prim pas în tratamentul copiilor şi adolescenţilor cu hipertensiune arterială în stadiul 1, care nu prezintă dovezi de afectare a organelor ţintă. TLC-urile pot oferi, de asemenea, un anumit beneficiu în prevenirea unei creşteri suplimentare a TA în rândul copiilor cu prehipertensiune arterială.

Obezitatea este adesea asociată cu hipertensiunea în stadiul 1 în copilărie, iar scăderea în greutate are beneficii la copiii obezi. Folosind un program atât de modificare a comportamentului, cât şi de implicare a părinţilor, Brownell şi colab.52 au arătat că pierderea în greutate la adolescenţii obezi a fost asociată cu o scădere semnificativă a TA. Antrenamentul fizic scade, de asemenea, TA la copiii şi adolescenţii de vârstă şcolară.53-55 Rocchini şi colab.29 au arătat că un program care include atât restricţia calorică, cât şi exerciţiul a produs o scădere a TA, precum şi o inversare a modificărilor structurale în vasele de rezistenţă antebraţului. Scăderea în greutate poate fi extrem de dificilă şi, în general, necesită strategii multiple care includ contribuţia unui nutriţionist, educaţie alimentară, sprijin emoţional, informaţii despre exerciţii fizice şi implicarea familiei.

Creşterea activităţii fizice este o componentă importantă a TLC. Inversarea comportamentului sedentar ar trebui să fie puternic încurajată prin orice metodă este cea mai atrăgătoare sau acceptabilă pentru un anumit copil. Metodele pot include participarea la sport, planuri de exerciţii sau antrenamente, cursuri de dans sau chiar activităţi non-atletice. În special în rândul fetelor, tinde să existe o scădere a activităţii în timpul liber de la preadolescenţă până la adolescenţa târzie, iar scăderea activităţii fizice este asociată cu o creştere mai mare în greutate şi un indice de masă corporală mai mare în rândul celor care scad activitatea fizică în comparaţie cu adolescenţii care rămân activi fizic. ridicarea greutăţilor excesive. Participarea la alte sporturi ar trebui încurajată atâta timp cât TA este sub control rezonabil, are loc monitorizarea regulată a TA şi a fost efectuată o examinare amănunţită pentru a exclude afecţiunile cardiace.20

Orientările pentru modificarea dietei în populaţia pediatrică sunt mai puţin clare decât la adulţi. Informaţiile despre efectele sării asupra TA la copii nu sunt la fel de definitive ca la adulţi. Se pare că există un subgrup de adolescenţi, în special cei care sunt obezi, care demonstrează sensibilitate la sare, precum şi alţi factori de risc pentru hipertensiune arterială.30 Deoarece aportul alimentar obişnuit de sodiu pentru majoritatea copiilor şi adolescenţilor din Statele Unite depăşeşte necesarul de nutrienţi, este rezonabil să se limiteze aportul de sodiu la mai puţin de 4 g/zi şi prin scăderea consumului de alimente şi a consumului rapid de alimente. adăugarea de sare la alimentele gătite.57

Datele despre efectele aportului de potasiu şi calciu asupra TA la copii sunt şi mai puţin definitive. Studiul Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), care a fost realizat la adulţi cu hipertensiune arterială sau prehipertensiune în stadiul 1, a raportat rezultate care ar putea fi relevante pentru beneficiile dietei la copii. DASH a demonstrat o reducere

semnificativă atât a tensiunii arteriale sistolice, cât şi a diastolice la subiecţii care consumă o dietă bogată în fructe, legume şi produse lactate cu conţinut scăzut de grăsimi, comparativ cu subiecţii care consumă dieta obişnuită americană, indicând faptul că o combinaţie de nutrienţi multipli din diete bogate în potasiu, calciu, magneziu şi alte vitamine au un efect benefic asupra copiilor, în special în cazul copiilor. tiparele şi sursele de hrană sunt în tendinţe departe de dieta în stil DASH. Recomandările practice pentru modificările dietei la copii şi adolescenţi includ (1) creşterea aportului de fructe şi legume la cinci porţii pe zi; (2) reducerea aportului de alimente procesate; şi (3) eliminaţi băuturile care conţin zahăr, inclusiv sucuri de fructe şi suc.

Terapia farmacologică

Terapia farmacologică este indicată dacă abordările nonfarmacologice nu au succes sau când un copil este simptomatic, are hipertensiune arterială severă sau leziuni ale organelor ţintă. Copiii cu diabet zaharat sau boală renală cronică pot obţine beneficii de protecţie renală în urma reducerii TA cu medicamente. Pentru copiii cu aceste tulburări este rezonabil să se folosească terapia farmacologică pentru a scădea TA la un nivel sub percentila 90 pentru vârstă, sex şi înălţime.

Majoritatea medicamentelor utilizate pentru adulţi pot fi utilizate pentru copii. Cu toate acestea, datele de eficacitate, precum şi datele de siguranţă pe termen lung, sunt limitate pentru populaţia pediatrică. Alegerea medicamentelor antihipertensive trebuie să fie individualizată şi depinde de vârsta copilului, etiologia hipertensiunii, gradul de creştere a TA, efectele adverse şi afecţiunile medicale concomitente. La majoritatea pacienţilor, terapia este începută cu un singur agent. Doza este titrată în sus până când se atinge controlul TA. Controlul TA, în cele mai multe cazuri, este definit ca menţinerea presiunii sistolice şi diastolice sub percentila 90. Dacă controlul nu poate fi realizat folosind doza maximă de un singur agent, se poate adăuga un al doilea medicament sau, alternativ, se poate selecta un alt agent dintr-o clasă diferită. Medicamentele mai frecvent utilizate pentru terapia antihipertensivă cronică la copii sunt enumerate în Tabelul 40-4, iar cele pentru utilizarea în urgenţe acute, hipertensive în Tabelul 40-5. Recomandările de dozare pentru copii se bazează în mare parte pe experienţa practicianului, nu pe studii mari, multicentrice. Unele studii clinice la copii sunt acum efectuate folosind medicamente care sunt aprobate şi prescrise în mod obişnuit pentru hipertensiune arterială la adulţi. Aceste informaţii vor oferi mai multe informaţii despre eficacitate, siguranţă şi dozare la copii.

Blocanţii Ş-adrenergici sunt alegeri bune la unii copii neastmatici, dar pot să nu fie bine toleraţi de către sportivi la care capacitatea de efort ar putea fi scăzută. Mai frecvent, medicamentele de primă linie sunt fie inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), fie blocante ale canalelor de calciu (CCB). Inhibitorii ECA cauzează rareori reacţii adverse (de exemplu, tuse, erupţii cutanate, neutropenie) la copii şi sunt de obicei bine toleraţi. Multe formulări au avantajul dozării o dată pe zi. Ele sunt eficiente în controlul TA şi pot avea efecte benefice asupra funcţiei renale, cardiace şi vasculare periferice (endoteliale).59 Important, copiii cu diabet zaharat sau boală renală cronică pot prezenta un risc special de deteriorare progresivă a funcţiei renale şi pot beneficia de inhibitori ai

ECA. însoţită de monitorizarea regulată a funcţiei renale la pacienţii cu stenoză de arteră renală, rinichi solitar sau rinichi transplantat.62 Inhibitorii ECA sunt contraindicaţi în timpul sarcinii din cauza efectelor teratogene asupra plămânilor, rinichilor şi creierului fătului.63 Aceşti agenţi trebuie utilizaţi numai după o discuţie amănunţită despre riscurile care pot fi active sexual la adolescente. Blocanţii receptorilor de angiotensină (BRA) interacţionează, de asemenea, cu sistemul renină-angiotensină şi au beneficii similare cu ACE. Acum se dezvoltă o anumită experienţă cu aceşti agenţi în tratamentul copiilor cu hipertensiune arterială.

Câteva dintre CCB sunt utilizate la copii ca terapie iniţială sau ca al doilea sau al treilea medicament atunci când este necesar mai mult de un medicament pentru a controla TA. Ca şi în cazul majorităţii preparatelor antihipertensive orale, doza adecvată pentru copiii mici este adesea mai mică decât concentraţia comprimatelor disponibile, ceea ce face ca determinarea dozei iniţiale să fie dificilă. Atunci când CCB sunt necesare pentru controlul TA în hipertensiunea cronică, sunt preferate preparatele cu acţiune prelungită, cu condiţia ca preparatul dozat corect să poată fi utilizat.

Diureticele sunt, în general, recomandate ca terapie medicamentoasă iniţială pentru hipertensiunea arterială necomplicată la adulţi, pe baza unei cantităţi mari de date din studiile clinice. Nu există astfel de informaţii disponibile pentru a ghida managementul farmacologic al hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi. Cu excepţia cazului în care există dovezi clinice de retenţie de lichide la un copil hipertensiv, cum ar putea apărea atunci când tensiunea arterială crescută este legată de utilizarea cronică de steroizi, diureticele nu sunt de obicei primul pas preferat în tratamentul medicamentos. Majoritatea copiilor hipertensivi nu vor atinge un control adecvat al tensiunii arteriale doar cu un diuretic tiazidic, iar copiii care primesc diuretice tiazidice dezvoltă adesea hipokaliemie şi necesită suplimente de potasiu. Pentru copii, administrarea de suplimente de potasiu este extrem de neplăcută, ducând frecvent la probleme de complianţă. În ciuda acestor avertismente, un diuretic în doză mică poate fi util ca al doilea sau al treilea medicament la copiii care necesită mai multe medicamente pentru a obţine controlul TA.

REZUMAT

Hipertensiunea arterială esenţială sau primară poate apărea în copilărie. Din cauza ratelor în creştere ale obezităţii infantile, prevalenţa hipertensiunii arteriale esenţiale în copilărie va creşte. În ciuda acestei tendinţe, posibilitatea apariţiei hipertensiunii arteriale secundare trebuie luată în considerare la toţi copiii cu hipertensiune arterială documentată. Copiii cu suspiciune de hipertensiune arterială secundară necesită o evaluare mai amplă decât cei cu hipertensiune arterială esenţială aparentă. Indiferent dacă hipertensiunea este determinată a fi secundară sau primară, aceşti copii necesită monitorizare, intervenţii pentru controlul TA şi urmărire pe termen lung. Având în vedere morbiditatea şi mortalitatea pe termen lung asociate cu hipertensiunea arterială, sunt necesare intervenţii care includ intervenţii preventive care se concentrează pe controlul TA începând cu tinerii. Hipertensiunea arterială esenţială cuprinde multe entităţi fiziopatologice distincte, fiecare cu propria sa bază genetică şi abordare de management. Pe măsură ce se dezvoltă noi informaţii, pot fi

create strategii îmbunătăţite de management pentru hipertensiunea la tineri, precum şi la adulţi.

Dozare FDA

Clasa de droguri Doza " Interval Evidenţă" etichetare^ Comentarii"

Dozare FDA

Clasa de droguri Doza1' Interval Dovezi^ etichetare^ Comentarii11

A continuat

Dozare FDA

Clasa de droguri Doza1' Interval Dovezi^ etichetare^ Comentarii11

„Include medicamente cu experienţă anterioară în pediatrie sau studii clinice finalizate recent.

^ Doza maximă recomandată pentru adulţi nu trebuie depăşită în practica clinică de rutină.

*Nivelul de dovezi pe care se bazează recomandările de dozare (CS, seria de cazuri; EO, opinia expertului; RCT, studiu randomizat controlat)

§ Sunt disponibile informaţii de etichetare pentru copii aprobate de FDA. Dozele recomandate pentru agenţii cu etichete pediatrice aprobate de FDA sunt dozele conţinute în etichetele aprobate. Chiar şi atunci când informaţiile de etichetare pediatrică nu sunt disponibile, eticheta aprobată de FDA trebuie consultată pentru informaţii suplimentare despre siguranţă.

^ Comentariile se aplică tuturor membrilor fiecărei clase de medicamente, cu excepţia cazului în care se specifică altfel.

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; licitare, de două ori pe zi; HCTZ, hidroclorotiazidă; qd, o dată pe zi; qid, de patru ori pe zi; tid, de trei ori pe zi.

Referinţe

Stilt JL, Cottom D: Hipertensiune arterială severă în copilărie. Arch Diseases Child 1967;42:34-9.

Grupul de lucru al Programului naţional de educaţie privind hipertensiunea arterială privind hipertensiunea arterială la copii şi adolescenţi. Al patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale la copii şi adolescenţi. Pediatrie 2004;114:555-76.

Al şaptelea raport al Comitetului naţional mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea şi tratamentul hipertensiunii arteriale. JAMA 2003;289:2560-72.

Institutul Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui. Raportul Grupului de lucru pentru controlul tensiunii arteriale la copii. Pediatrie 1977; 59:797-820.

Grup de lucru pentru controlul tensiunii arteriale la copii: Raport al celui de-al doilea grup operativ pentru controlul tensiunii arteriale la copii, 1988. Pediatrie 1987;79:1-25.

Raportul grupului de lucru al Programului naţional de educaţie privind hipertensiunea arterială privind controlul hipertensiunii la copii şi adolescenţi. Actualizarea Raportului Grupului de lucru din 1987 privind hipertensiunea arterială la copii şi adolescenţi: un raport al grupului de lucru din Programul naţional de educaţie pentru hipertensiune arterială. Pediatrie 1996;98:649-58.

Menghetti E, Virdis R, Strambi M şi colab. în numele „Grupului de studiu asupra hipertensiunii" al Societăţii Italiene de Pediatrie: Tensiunea arterială în copilărie şi adolescenţă: standardele normale italiene. J Hypertens 1999;17:1363-72.

Pall D, Katona E, Fulesdi B, et al: Distribuţia tensiunii arteriale într-o populaţie de adolescenţi maghiari: Comparaţie cu valorile normale în SUA. J Hypertens 2003;21:41-7.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ şi colab: Recomandări pentru măsurarea tensiunii arteriale la oameni şi animale de experiment. Partea 1: Măsurarea tensiunii arteriale la om.

O declaraţie pentru profesioniştii din subcomitetul de educaţie profesională şi publică a Inimii Americane

Consiliul de asociere pentru cercetarea hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială 2005;45:142-61.

Sinaiko AR, Gomez-Martin O, şi colab.: Tensiunea arterială diastolică a patra şi a cincea fază la copiii de 10-15 ani: Programul de tensiune arterială pentru copii şi adolescenţi. Am J Epidemiol 1990; 132:647-55.

Soergel M, Kirschstein M, Busch C şi colab.: Valori oscilometrice ale tensiunii arteriale ambulatorii la 24 de ore la copii şi adolescenţi sănătoşi: un studiu multicentric care include 1141 de subiecţi.

J Pediatr 1997;130:178-84.

Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA şi colab: Înregistrări ambulatorii ale tensiunii arteriale la copii şi adolescenţi. Pediatrie 1994;94:180-4.

Hanna JD, Chan JCM, Gill JR, Jr: Hipertensiunea şi rinichiul. J Pediatr 1991;118:327-40.

Arar MY, Hogg RI, Arant BS Jr, et al: Etiologia hipertensiunii susţinute la copii din sud-vestul Statelor Unite. Pediatr Nephrol 1994;8:186.

Ing FF, Starc TJ, Griffiths SP şi colab.: Diagnosticul precoce al coarctaţiei aortei la copii: O dilemă continuă. Pediatrie 1996;98:378-82.

Stafford MA, Griffiths SP, Gersony WM: Coarctaţia aortei: un studiu în detectarea întârziată. Pediatrie 1982;69:159-63.

Thoele DG, Muster AJ, Paul MH: Recunoaşterea coarctaţiei aortei. Am J Dis Child 1987;141:1201-4.

Adelman RD: Tutun fără fum şi hipertensiune arterială la un adolescent. Pediatrie 1987;79:837-8.

Blachley JD, Knochel JP: Hipokaliemie a mestecului de tutun: lemn dulce revizuit. N Engl J Med 1980;302:784-5.

Comitetul pentru Medicină Sportivă şi Fitness: Participarea la atletism a copiilor şi adolescenţilor care au hipertensiune arterială sistemică. Pediatrie 1997;99:637-8.

Sorof JM, Alexandrov AV, Dardwell G şi colab.: Grosimea intima-medială a arterei carotide şi hipertrofia ventriculară stângă la copiii cu tensiune arterială crescută. Pediatrie 2003; 111:61-6.

Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, et al: Geometria ventriculară stângă şi hipertrofia ventriculară stângă severă la copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială esenţială. Tiraj 1998;97:1907-11.

Li S, Chen W, Srinivasan SR şi colab: Factori de risc cardiovascular în copilărie şi modificări vasculare carotide la vârsta adultă. Studiul inimii Bogalusa. JAMA 2003;290:2271-6.

Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al: Factori de risc cardiovascular în copilărie şi grosimea intima-media a arterei carotide la vârsta adultă. Studiul privind riscul cardiovascular la tinerii finlandezi. JAMA 2003;290:2277-83.

Falkner B, Onesti G, Angelakos ET, et al.: Răspunsul cardiovascular la stresul mental la adolescenţii normali cu părinţi hipertensivi. Hipertensiune arterială 1979;1:23-30.

Shear CL, Burke GL, Freedman DS şi colab.: Valoarea măsurătorilor tensiunii arteriale în copilărie şi a istoricului familial în prezicerea stării viitoare a tensiunii arteriale: Rezultatele de la 8 ani de urmărire în Bogalusa Heart Study. Pediatrie 1986;77:862-9.

Munger R, Prineas R, Gornez-Marin O: Creşterea persistentă a tensiunii arteriale în rândul copiilor cu antecedente familiale de hipertensiune arterială: studiul tensiunii arteriale la copii din Minneapolis.

J Hypertension 1988;6:647-53.

Himes JH, Dietz WH: Orientări pentru supraponderalitate în serviciile de prevenire a adolescenţilor: Recomandări de la un comitet de experţi. Am J Clin Nutr 1994;59:307-16.

Rocchini AP, Katch V, Anderson J şi colab.: Tensiunea arterială la adolescenţii obezi: Efectul pierderii în greutate. Pediatrie 1988;82:16-23.

Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al: Efectul pierderii în greutate asupra sensibilităţii tensiunii arteriale la sodiu la adolescenţii obezi. N Engl J Med 1989;321:580-5.

Sinaiko AR: Hipertensiune arterială la copii. N Engl J Med 1996; 35:1968-73.

Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, et al: Prevalenţa supraponderală şi tendinţele pentru copii şi adolescenţi. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1085-91.

Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al: Prevalenţa şi tendinţele în excesul de greutate în rândul copiilor şi adolescenţilor din SUA, 1999-2000. JAMA 2002;288:1728-32.

Munter P, He J, Cutler JA, et al: Tendinţe în tensiunea arterială în rândul copiilor şi adolescenţilor. JAMA 2004;291:2107-13.

Hanevold C, Waller J, Daniels S, şi colab.: Efectele obezităţii, sexului şi grupului etnic asupra hipertrofiei şi geometriei ventriculului stâng la copiii hipertensivi: un studiu de colaborare al Asociaţiei Internaţionale de Hipertensiune Pediatrică. Pediatrie 2004;113:328-33.

Reaven GM: Rolul rezistenţei la insulină în bolile umane. Diabet 1988;37:1595-607.

Cruz ML, Huang TTK, Johnson MS şi colab: Sensibilitatea la insulină şi tensiunea arterială la copiii alb-negru. Hipertensiune arterială 2002;40:18-22.

Cook S, Weitzman M, Auinger P şi colab: Prevalenţa unui fenotip al sindromului metabolic la adolescenţi. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:821-7.

Duncan GE, Li SM, Zhou XH: Prevalenţa şi tendinţele unui fenotip de sindrom metabolic printre adolescenţii din SUA, 1999-2000. Diabetes Care 2004;27:2438-43.

Ferrari P, Weidmann P, Shaw S şi colab.: Sensibilitate alterată la insulină, hiperinsulinemie şi dislipidemie la persoanele cu un părinte hipertensiv. Am J Med 1991;91:589-96.

Grunfeld B, Balzareti M, Romo M, et al: Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. Hypertension 1994;23(Suppl 1):12-15.

Sorof J, Daniels S: Hipertensiunea obezităţii la copii. Hipertensiune arterială 2002;40:441-55.

Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA şi colab: Persistenţa grupării multiple a riscurilor cardiovasculare legate de sindromul X de la copilărie până la vârsta adultă tânără. Arch Intern Med 1994; 154:1842-7.

Rich GM, Ulick S, Cook S şi colab.: Aldosteronismul remediabil cu glucocorticoizi într-o familie mare: spectru clinic şi diagnostic folosind un fenotip biochimic caracteristic. Ann Intern Med 1992;116:813-20.

Lifton RP, Dluhy RG, Powers M şi colab.: Hipertensiunea ereditară cauzată de duplicarea genelor himerice şi expresia ectopică a aldosteron sintetazei. Nature Genet 1992;2:66-74.

Kroenke K, Omori DM, Simmons JO, et al: Siguranţa fenilpropanolaminei la pacienţii cu hipertensiune arterială stabilă. Ann Intern Med 1989;111:1043-4.

Lake CR, Gallant S, Masson E şi colab.: Efecte adverse ale medicamentelor atribuite fenilpropanolaminei: o revizuire a 142 de rapoarte de caz. Am J Med 1990;89:195-208.

Hurley JK: Abordarea unui pediatru pentru evaluarea hipertensiunii arteriale. Pediatr Ann 1989;18:542, 544-6, 548-9.

Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL şi colab: Asociaţia distribuţiei grăsimilor corporale şi a factorilor de risc cardiovascular la copii şi adolescenţi. Circulation 1999;99:541-5.

Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ şi colab.: Prevalenţa anomaliilor vasculare retiniene la copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială esenţială. Am J Ophthalmol 1991;111:205-8.

Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria ca predictor al bolii vasculare la subiecţii non-diabetici. Lancet 1988;ii:530-3.

Brownell KD, Kelman JH, Stunkard AJ: Tratamentul copiilor obezi cu şi fără mamele lor: modificări ale greutăţii şi tensiunii arteriale. Pediatrie 1983;71:515-23.

Hagberg JM, Goldring D, Ehsani AA şi colab: Efectul antrenamentului cu exerciţii asupra tensiunii arteriale şi a caracteristicilor hemodinamice ale adolescenţilor hipertensivi. Am J Cardiol 1983;52:763-8.

Hansen HS, Froberg K, Hyldebrandt N, et al: Un studiu controlat de opt luni de pregătire fizică şi reducerea tensiunii arteriale la copii: Studiul Odense Schoolchild. Br Med J 1991;303:682-5.

Shea S, Basch CE, Gutin B, et al: Rata de creştere a tensiunii arteriale la copiii cu vârsta de 5 ani este legată de schimbările în fitness aerobică şi indicele de masă corporală. Pediatrie 1994;94: 465-70.

Kimm SY, Glynn NW, Obarzanek E, et al: Relaţia dintre modificările activităţii fizice şi indicele de masă corporală în timpul adolescenţei: un studiu longitudinal multicentric. Lancet 2005; 366:301-7.

Falkner B, Michel S: Răspunsul tensiunii arteriale la sodiu la copii şi adolescenţi. Am J Clin Nutr 1997;65(Suppl): 618S-21S.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek B şi colab.: Pentru grupul de cercetare colaborativă DASH. Un studiu clinic al efectelor tiparelor alimentare asupra tensiunii arteriale. N Engl J Med 1997; 336:1117-24.

Doyle AK: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ACE): Beneficii dincolo de controlul tensiunii arteriale. Am J Med 1992; 92:1S-107S.

Krolewski AS, Canessa M, Warram JH şi colab: Predispoziţie la hipertensiune arterială şi susceptibilitate la boli renale în diabetul zaharat insulinodependent. N Engl J Med 1988;318:140-5.

Programul naţional de educaţie pentru hipertensiune arterială: Raportul grupului de lucru privind hipertensiunea arterială şi diabetul. Hypertension 1994;23:145-58.

Hricik DE, Dunn MJ: Insuficienţă renală indusă de inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei: cauze, consecinţe şi utilizări de diagnostic. J Am Soc Nephrol 1990;1:845-58.

Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE şi colab.: fetopatie cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinelor. J Am Soc Nephrol 1993;3:1575-82.

Alte afecţiuni cardiovasculare

Sarcina duce la o creştere a volumului sanguin şi la alterarea farmacocineticii agenţilor terapeutici. În plus, terapiile cardiovasculare pot avea efecte asupra fătului prin trecerea barierei sânge-placentă şi asupra nou-născutului prin excreţia în laptele matern. Medicii care îngrijesc pacientele însărcinate şi care alăptează cu tulburări cardiovasculare trebuie să înţeleagă modificările hemodinamice asociate sarcinii, precum şi farmacocinetica diferitelor medicamente, pentru a lua decizii cât mai raţionale şi sigure cu privire la terapia farmacologică în timpul sarcinii, naşterii şi în perioada postpartum timpurie.

Creşterea somatomamotropinei corionice umane duce la o creştere a formării globulelor roşii şi, ulterior, la o creştere a masei globulelor roşii în timpul sarcinii. Nivelurile ridicate de estrogen activează axa renină-angiotensină, ceea ce are ca rezultat retenţia de sodiu şi apă şi o creştere a volumului extracelular. Impactul combinat al acestor două modificări este creşterea volumului sanguin cu 30% până la 50% faţă de valoarea iniţială în timpul sarcinii.1 Această creştere a volumului sanguin începe înainte de sfârşitul primului trimestru şi se nivelează la mijlocul celui de-al treilea trimestru. Creşterile volumului extracelular sunt proporţional mai mari decât creşterile volumului eritrocitelor, o cauză a „anemiei sarcinii”.1 Suplimentarea cu fier, care este recomandată, poate corecta parţial această „anemie fiziologică” a sarcinii.2

Debitul cardiac creşte de-a lungul sarcinii prin creşterea frecvenţei cardiace, precum şi a volumului accidentului vascular cerebral. Factori multipli contribuie la scăderea rezistenţei vasculare sistemice.2,3,4 Presiunea sistolice începe să scadă în primul trimestru, scade la mijlocul sarcinii şi revine la normal înainte de termen. Presiunea diastolică scade mai mult decât presiunea sistolică, determinând astfel o presiune a pulsului lărgită. Scăderea tensiunii arteriale poate fi cea mai pronunţată în timpul celui de-al doilea trimestru şi trebuie luată în considerare atunci când se prescrie terapii pentru tulburările cardiovasculare.

Farmacocinetica medicamentelor este modificată din cauza modificărilor funcţiei gastrointestinale şi renale în timpul sarcinii. Scăderile motilităţii gastro-intestinale sunt destul de eterogene, dar pot duce la o absorbţie gastro-intestinală semnificativ scăzută şi întârziată. Creşterea ţesutului adipos, precum şi scăderea activităţii enzimelor hepatice materne pot scădea metabolismul unor agenţi farmacologici. Distribuţia debitului cardiac crescut este modificată în sarcină cu o cantitate mare de flux distribuită în uter pentru a permite creşterea şi dezvoltarea fătului. Fluxul sanguin renal creşte în timpul sarcinii, cu o

creştere cu 30% până la 80% a ratei de filtrare glomerulară. Consideraţiile metabolice pentru dozarea medicamentelor în timpul sarcinii sunt enumerate în Tabelul 41-1.

Trebuie luată în considerare capacitatea unui agent farmacologic de a traversa bariera placentară. La începutul sarcinii, bariera hematoencefalică fetală nu este dezvoltată. Prin urmare, agenţii care traversează bariera placentară pot afecta dezvoltarea generală a fătului, precum şi dezvoltarea sistemului nervos central fetal. Datele privind siguranţa agenţilor farmacologici în timpul sarcinii sunt esenţiale, dar pentru mulţi agenţi datele clinice de la pacienţi sunt limitate, iar recomandările pentru siguranţă sunt adesea limitate.

extrapolat din datele animalelor. Textul Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk este o referinţă utilă pentru medicii care îngrijesc pacientele gravide.5 Tabelul 41-2 enumeră clasificarea şi cele mai frecvente riscuri asociate cu utilizarea medicamentelor cardioactive în timpul sarcinii şi alăptării.5

HIPERTENSIUNEA

Tratamentul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii este tratat în capitolul 39.

EDEM

Edemul periferic este frecvent în timpul sarcinii şi poate fi observat la pacienţii cu sau fără tulburări cardiovasculare subiacente. Tratamentul de rutină al edemului cu diuretice nu este recomandat. Ciorapii compresivi pot fi utili pentru femeile cu edem deranjant. Aceşti ciorapi scad, de asemenea, staza venoasă şi pot fi de ajutor la pacienţii care au antecedente de tromboembolism venos. Diureticele trebuie utilizate cu moderaţie în timpul sarcinii, deoarece pot interfera cu extinderea normală a volumului fiziologic al sarcinii. Diureticele de ansă sunt indicate în tratamentul edemului asociat cu insuficienţă cardiacă congestivă, nefroză, ciroză sau preeclampsie. Furosemidul este în general diureticul de elecţie. Furosemidul traversează placenta şi poate duce la creşterea producţiei de urină fetală.5 Diureticele tiazidice traversează placenta şi pot provoca icter fetal sau neonatal, trombocitopenie, hipoglicemie, anemie hemolitică, hiponatremie şi bradicardie fetală.6 Datele privind utilizarea diureticelor care economisesc potasiu în timpul sarcinii sunt inadecvate. Spironolactona poate afecta negativ diferenţierea sexuală la bărbaţi şi este contraindicată în timpul sarcinii.6 Academia Americană de Pediatrie clasifică furosemidul, tiazidele şi spironolactona ca fiind compatibile cu alăptarea.5,6

BOALA VALVULARA DE INIMA

Pe măsură ce inima se măreşte odată cu sarcina, majoritatea femeilor dezvoltă o cantitate mică de insuficienţă mitrală şi tricuspidiană. Această cantitate de regurgitare este doar puţin mai mare decât fiziologică şi, în general, nu produce niciun simptom şi nu necesită terapie. Femeile cu insuficienţă aortică sau mitrală preexistentă legată de bolile cardiace structurale tind să tolereze bine sarcina din cauza rezistenţei vasculare sistemice scăzute a sarcinii, care serveşte ca un „vasodilatator natural”. Cu toate acestea, pacienţii cu insuficienţă aortică sau mitrală severă pot întâmpina dificultăţi în a gestiona sarcina de

volum crescută impusă inimii de sarcină. La aceste paciente, terapia optimă poate include repararea sau înlocuirea valvei înainte de sarcină. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi blocanţii receptorilor angiotensinei II (BRA) sunt utilizaţi în mod obişnuit la pacienţii care nu sunt gravide cu insuficienţă mitrală sau aortică severă pentru a scădea sarcina de volum a ventriculului stâng. Atât inhibitorii ECA, cât şi ARA traversează placenta şi par să se ridice la niveluri toxice la făt, afectând în principal tractul urogenital în curs de dezvoltare, dar provocând şi o serie de alte anomalii (vezi Tabelul 41-2). Deşi datele limitate sugerează că expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru poate să nu fie dăunătoare,7,8 fără o dovadă definitivă a siguranţei la începutul sarcinii, atât inhibitorii ECA, cât şi ARA trebuie evitaţi pe tot parcursul sarcinii şi întrerupte înainte de concepţie ori de câte ori este posibil. În timpul sarcinii, hidralazina şi nitraţii pot fi utilizate ca înlocuitori pentru inhibitorii ECA şi ARA. La pacienţii simptomatici, terapiile medicale includ repaus la pat, nitraţi, digoxină, restricţie de sare şi diuretice de ansă. Pacienţii simptomatici pot beneficia de monitorizarea hemodinamică invazivă în timpul travaliului şi naşterii. Anestezia epidurala se poate administra in siguranta.9

Pacienţii cu stenoză aortică uşoară până la moderată suferă puţine complicaţii cardiovasculare în timpul sarcinii. Cu toate acestea, stenoza aortică severă este slab tolerată în timpul sarcinii şi poate duce la creşterea medicaţiei, spitalizări, aritmii atriale, insuficienţă cardiacă congestivă şi naştere prematură. Rezultatul fetal este, de asemenea, afectat de o incidenţă mai mare a naşterii premature, a întârzierii creşterii intrauterine (RCIU) şi a sindromului de detresă respiratorie neonatală.10,11 Terapia medicală pentru stenoza aortică simptomatică se limitează la diuretice şi la pat. Pacienţii care sunt refractari la terapia medicală trebuie trataţi chirurgical sau cu valvuloplastie paliativă cu balon, procedură care pare a fi asociată cu un risc mai scăzut de pierdere a fătului şi este tratamentul preferat.12 Mulţi chirurgi au raportat înlocuirea cu succes a valvei aortice în timpul sarcinii, iar înlocuirea valvulară chirurgicală este asociată cu o rată a mortalităţii fetale atunci când este utilizată până la 30% în timpul travaliului. Se recomandă monitorizarea hemodinamică invazivă pentru a evita hipotensiunea arterială şi tahicardia reflexă în timpul travaliului şi naşterii. Naşterea vaginală este de preferat cu a doua etapă asistată a travaliului. Anestezia generală este tehnica preferată pentru operaţia cezariană.14 Hemoragia postpartum poate fi catastrofală pentru femeile cu stenoză aortică severă şi trebuie gestionată agresiv.

Pacienţii cu stenoză mitrală reumatică pot dezvolta mai întâi simptome în timpul sarcinii. Ca ritm cardiac şi debit cardiac

Tabelul 41-2 Riscul medicamentelor cardiace pentru făt şi nou-născut—continuare

placentară

de medicamente * Efecte fetale Risc la alăptare

* Factori de risc: Categoria B: Fie studiile de reproducere la animale nu au demonstrat un risc fetal, dar nu există studii controlate la femeile însărcinate sau studiile de reproducere la animale au arătat un efect advers (altul decât scăderea fertilităţii) care nu a fost confirmat în studii controlate la femei în primul trimestru (şi nu există dovezi ale unui risc în trimestrele ulterioare). Categoria C: Fie studiile la animale au evidenţiat efecte adverse asupra fătului şi nu există studii controlate la femeile gravide sau nu sunt disponibile studii la femei şi animale. Medicamentele trebuie administrate numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt. Categoria D: Există dovezi pozitive ale riscului fetal uman, dar beneficiile utilizării la femeile însărcinate pot fi acceptabile în ciuda riscului (de exemplu, dacă medicamentul este necesar într-o situaţie care pune viaţa în pericol pentru care medicamentele mai sigure nu pot fi utilizate sau sunt ineficiente). indicele M indică faptul că producătorul a evaluat riscul. X indică faptul că producătorul desemnează medicamentul ca fiind contraindicat în timpul sarcinii.

Date în principal de la Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation, a 7-a ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

creşte în al doilea trimestru, scade perioada de umplere diastolică şi creşte presiunea atrială stângă. Aceste modificări pot duce la distensie atrială, care poate fi asociată cu dispnee şi dezvoltarea fibrilaţiei atriale. Presiunile de umplere a atriului stâng pot fi reduse prin utilizarea diureticelor de ansă şi a agenţilor de blocare Ş-adrenergică. Ş-Blocantele scad ritmul cardiac şi măresc perioada de umplere diastolică. Utilizarea agenţilor selectivi Ş-1 este preferată din cauza lipsei de interferenţă cu relaxarea uterină mediată de Ş-2.15 Restricţionarea activităţii fizice este de asemenea importantă în controlul ritmului cardiac şi simptomelor. Fibrilaţia atrială poate fi slab tolerată în timpul sarcinii şi, la o pacientă instabilă hemodinamic, trebuie tratată prompt cu cardioversie. Restabilirea rapidă a ritmului sinusal scade presiunea atrială stângă şi simptomele congestive. Cu toate acestea, riscul de complicaţii tromboembolice trebuie luat în considerare înainte de cardioversie. Pentru a exclude prezenţa trombului atrial stâng, înainte de cardioversie trebuie efectuată ecocardiografia transesofagiană (TEE). Anticoagularea în doză completă este indicată gravidelor cu stenoză mitrală şi fibrilaţie atrială.

Sarcina este o stare hipercoagulabilă datorită nivelurilor crescute de factori I, II, VII, VIII, IX şi X şi poate creşte riscul de tromboembolism la pacienţii cu stenoză mitrală severă chiar şi în absenţa fibrilaţiei atriale. Trombul atrial stâng a fost raportat la trei gravide cu stenoză mitrală în ritm sinusal.16 Prima pacientă a suferit un accident vascular cerebral mijlociu stâng, o a doua a avut ocluzie parţială a orificiului valvei mitrale, iar a treia pacientă a avut agravarea insuficienţei cardiace14,16.

Pentru pacienţii care prezintă fibrilaţie atrială, digoxina şi P-blocantele pot fi utilizate în siguranţă pentru a controla răspunsul ventricular. Dacă este necesar un al treilea

medicament pentru a controla frecvenţa ventriculară, se poate adăuga un blocant al canalelor de calciu. Verapamilul nu este teratogen şi pare relativ sigur, deşi hipotensiunea maternă a fost raportată după bolusul intravenos de verapamil.5 Când este utilizat pentru a trata aritmiile supraventriculare fetale, verapamilul poate provoca bradicardie fetală, bloc cardiac, deprimarea contractilităţii, hipotensiune arterială şi decesul fetal. diltiazem pentru controlul frecvenţei ventriculare poate fi considerat sigur şi eficient. Un studiu de supraveghere Medicaid din Michigan sugerează o asociere între utilizarea diltiazem în timpul sarcinii şi defecte cardiovasculare congenitale.5

Pacienţii care prezintă simptome legate de stenoza mitrală înainte de sfârşitul primului trimestru (care este începutul expansiunii de volum pentru aceste paciente) este puţin probabil să tolereze bine sarcina. Valvuloplastia percutanată sau comisurotomia chirurgicală ar trebui luate în considerare pentru aceşti pacienţi. Valvuloplastia mitrală percutanată cu balon în timpul sarcinii a fost raportată la numeroase paciente cu rezultate bune.9,14 Procedura trebuie evitată în primul trimestru pentru a evita radiaţiile fetale în timpul organogenezei şi ar trebui rezervată celor care sunt refractare la terapia medicală. Chirurgia valvei mitrale ar trebui luată în considerare numai pentru pacienţii refractari din punct de vedere medical care nu sunt candidaţi potriviţi pentru valvuloplastia percutanată, deoarece riscurile pentru mamă şi făt sunt semnificativ mai mari. Odată cu intervenţia chirurgicală, rata mortalităţii materne a fost raportată ca 9% şi rata mortalităţii fetale sau neonatale de 29%.12 Naşterea vaginală cu a doua etapă asistată a travaliului poate fi permisă, cu operaţia cezariană rezervată indicaţiilor obstetricale. Monitorizarea hemodinamică invazivă este recomandată cu utilizarea anesteziei epidurale.18 Agenţii P-blocante (şi ocazional diuretice) pot fi utilizaţi pentru a scădea presiunile de umplere a atriului stâng în momentul naşterii. Autotransfuzia de sânge din uter la scurt timp după naştere este asociată cu o creştere a presiunii de umplere a atriului stâng (se pot aştepta creşteri de ~ 10 mm Hg) şi poate precipita edem pulmonar.

Stenoza pulmonară valvulară izolată (SP), chiar dacă este severă, este de obicei bine tolerată pe tot parcursul sarcinii. Deşi numărul sarcinilor raportate complicate de PS izolat este mic, PS severă nu pare să afecteze negativ rezultatul matern sau fetal. Valvuloplastia cu balon trebuie luată în considerare la pacienţii simptomatici. Stenoza pulmonară este frecvent asociată cu boli cardiace congenitale mai complexe, care este analizată în capitolul 42.

BOALA TROMBOEMBOLICĂ ÎN TIMPUL SARCINII

Anticoagularea este indicată în timpul sarcinii pentru prevenirea şi tratamentul tromboembolismului venos, la pacienţii cu valve cardiace mecanice şi pentru prevenirea complicaţiilor la femeile cu trombofilie sau pierderea recurentă a sarcinii tardive. Sarcina este o stare hipercoagulabilă din cauza producţiei crescute de factori de coagulare, a rezistenţei dobândite la anticoagulantul endogen, a proteinei C activate şi a scăderii fibrinolizei.19 Această stare protrombotică, împreună cu staza venoasă a extremităţilor inferioare cauzată de mărirea uterului, creşte probabilitatea de tromboză venoasă profundă în timpul sarcinii. Tromboembolismul venos este de 5 până la 6 ori mai frecvent la femeile

însărcinate în comparaţie cu femeile care nu sunt însărcinate, iar embolia pulmonară rămâne o cauză principală a mortalităţii materne în Statele Unite.

Trombofiliile dobândite sau ereditare apar la aproape două treimi dintre femeile care prezintă avorturi spontane recurente, preeclampsie, RCIU, abruptio placentae sau naşteri morti care sunt asociate cu tromboză microvasculară în vasele de sânge placentare. pierderi fetale tardive sau recurente inexplicabile de etiologie neclară. Strategiile de anticoagulare sunt controversate. În general, profilaxia tromboembolică este recomandată acelor indivizi cu risc crescut, iar anticoagularea terapeutică este recomandată pentru acei indivizi care prezintă cel mai mare risc. A şaptea conferinţă a Colegiului American al Medicilor în Piept (ACCP) despre antitrombotice şi terapie trombolitică oferă linii directoare bazate pe dovezi privind utilizarea agenţilor antitrombotici în timpul sarcinii.20a

ANTICOAGULAREA IN TIMPUL SARCINII

Antitromboticele disponibile în prezent pentru prevenirea şi tratamentul tromboembolismului şi trombozei valvulare includ heparina nefracţionată (HNF), heparina cu greutate moleculară mică (HBPM), heparinoidele, derivaţii de cumarină şi aspirina. Inhibitorii directi ai trombinei, cum ar fi hirudina, traversează placenta şi nu au fost evaluaţi în timpul sarcinii. În evaluarea unei strategii anticoagulante, există două posibile complicaţii fetale ale tratamentului de luat în considerare: teratogenitatea şi sângerarea. Nici HNF, HBPM, nici heparinoizii nu traversează placenta şi, prin urmare, nu au potenţialul de a provoca sângerare fetală sau teratogenitate. Numeroase studii au arătat că terapia cu HNF şi HBPM sunt sigure pentru făt. În schimb, derivaţii cumarinici traversează placenta şi au potenţialul de sângerare fetală şi teratogenitate. Efectul cumarinei asupra fătului este cel mai marcat în primul trimestru. Embriopatia fetală cu warfarină constă în hipoplazie nazală, care poate duce la deprimarea punţii nazale, obstrucţia căilor respiratorii superioare şi epifize punctate.21 Au fost raportate anomalii semnificative ale sistemului nervos central, inclusiv microcefalie, atrofie optică şi hidrocefalie, precum şi avorturi spontane, perioade de deces mort şi expuneri cu cel mai mare risc de război neonatal21. embriopatia şi avortul spontan are loc între a 6-a şi a 12-a săptămână de gestaţie. Cu toate acestea, perioada de risc pentru dezvoltarea anomaliilor SNC este controversată şi se poate extinde pe toată durata sarcinii. Un studiu de cohortă a raportat o incidenţă mai mare a problemelor de neurodezvoltare la copiii care au fost expuşi la cumarină în al doilea şi al treilea trimestru.22 Expunerea continuă la cumarină poate duce la microhemoragii cerebrale şi la dezvoltarea anormală a creierului.

Într-o revizuire sistematică a literaturii despre managementul anticoagulării în timpul sarcinii la femeile cu valve cardiace mecanice, Chan a raportat că riscul de embriopatie cu warfarină este de 6,4% în 1234 de sarcini.23 Când warfarina a fost întreruptă şi heparina a fost utilizată înainte de 6 săptămâni de gestaţie şi a continuat până la 12 săptămâni, riscul de warfarină a fost eliminat în întregime. Utilizarea warfarinei pe tot parcursul sarcinii a fost asociată cu cel mai scăzut risc de tromboză valvulară, 3,9%, care a crescut la 9,2% cu înlocuirea heparinei între săptămânile 6 şi 12. Utilizarea warfarinei între 6 şi 12 săptămâni de gestaţie a fost asociată cu o rată a avorturilor spontane de 33,9%, comparativ cu o rată

de 16% înainte de a utiliza 147% înainte de săptămână. 46% dintre pacienţi aveau valve de prima generaţie, de obicei valve cu bilă şi valve cu bilă sau valve cu disc Bjork-Shiley cu un singur disc, doar 7,1% având valve bileaflet mai noi. Chan concluzionează că utilizarea heparinei în primul trimestru elimină embriopatia fetală cu warfarină şi scade rata avorturilor spontane, dar supune femeia la un risc crescut de tromboză valvulară/tromboembolism.

În practica clinică, utilizarea warfarinei în timpul sarcinii variază. Majoritatea medicilor evită warfarina în întregime pe parcursul sarcinii. Alţi clinicieni reintroduc warfarina după primul trimestru şi întrerup utilizarea acesteia la aproximativ 36 de săptămâni, pentru a evita sângerările majore materne şi fetale în timpul sarcinii târzii şi în jurul naşterii. Dacă mama este complet anticoagulată cu warfarină la debutul travaliului, trebuie administrată plasmă proaspătă congelată. Warfarina poate fi reluată de obicei în prima zi postpartum. Terapia suprapusă cu HNF intravenoasă poate fi necesară până când warfarina devine eficientă, în funcţie de indicaţia maternă pentru anticoagulare. Warfarina este sigură de administrat femeilor care alăptează şi nu modifică mecanismele de coagulare la sugar.24

UFH a fost utilizat pe scară largă pentru tratarea tulburărilor trombotice asociate cu sarcina. Complicaţiile potenţiale ale utilizării sale includ hemoragie, trombocitopenie şi osteopenie. Osteopenia semnificativă poate apărea la până la o treime dintre femeile tratate cu HNF pe termen lung.25 Trombocitopenia este un efect advers mai puţin frecvent, dar poate afecta până la 10% dintre pacienţi. Aproximativ 3% dintre pacientele neînsarcinate tratate cu HNF dobândesc trombocitopenie imună, mediată de IgG, care este frecvent complicată de extinderea tromboembolismului venos preexistent sau a trombozei arteriale noi.26 Aceasta reprezintă o complicaţie gravă a terapiei cu heparină şi necesită monitorizarea numărului de trombocite pe parcursul tratamentului. Terapia pe termen lung cu heparină în timpul sarcinii este fezabilă prin injecţie subcutanată sau perfuzie intravenoasă continuă. Dozarea UFH necesită ajustare pe tot parcursul sarcinii. Este posibil ca HNF subcutanată să fie administrată în doze de până la 10.000 până la 20.000 U la fiecare 8 până la 12 ore pentru a menţine timpul de tromboplastină parţială activată la mijlocul intervalului (aPTT) de 2 până la 3 ori controlul sau un nivel anti-Xa de 0,35 până la 0,70 lU/mL. Monitorizarea unui nivel predozaj (minim) este utilă pentru a determina necesitatea dozării la fiecare 8 ore.27 Pentru pacienţii la care terapia subcutanată cu HNF este ineficientă, poate fi utilizată perfuzia continuă cu HNF. Amplasarea unei linii semipermanente face acest lucru fezabil.28 Sunt disponibile pompe de perfuzie mici şi pot fi încărcate cu cartuşe de heparină preumplute. HNF subcutanată trebuie întreruptă cu 24 de ore înainte de inducerea electivă a travaliului, în timp ce HNF intravenoasă trebuie întreruptă cu 4 până la 6 ore înainte de momentul preconizat al naşterii.29

Pentru mulţi medici, HBPM a devenit agentul preferat pentru prevenirea şi tratamentul tromboembolismului venos în timpul sarcinii şi pentru gestionarea femeilor însărcinate cu valve cardiace mecanice. HBPM au o biodisponibilitate de aproximativ 92% comparativ cu 30% din HNF şi au un timp de înjumătăţire mai mare (4 ore) comparativ cu HNF (3 ore atunci când sunt administrate subcutanat). Mai mult, HBPM au un răspuns anticoagulant

mai previzibil și o incidență mai scăzută a trombocitopeniei induse de heparină (HIT), osteopeniei și complicațiilor hemoragice. S-a raportat o experiență în creștere cu privire la utilizarea HBPM în sarcină.30-34 Într-o analiză a 486 de sarcini în care s-a administrat HBPM, osteoporoza simptomatică a fost observată la doar 1 pacientă, iar doar 3 paciente au suferit un eveniment tromboembolic.34 Reacțiile alergice și hemoragiile minore au fost rare la 22.7%. HBPM sunt frecvent administrate de două ori pe zi la pacienții cu risc crescut. Enoxaparina este cel mai frecvent administrată subcutanat la 1 mg/kg de două ori pe zi. Este posibil ca doza de enoxaparină să fie ajustată în timpul sarcinii pe măsură ce greutatea maternă și clearance-ul medicamentului cresc. Dalteparina poate fi administrată 100 UI/kg la fiecare 12 ore. Mulți au susținut utilizarea nivelurilor de vârf sau minime de anti-Xa, sau ambele, pentru a evalua adecvarea anticoagulării.27,29.

Sarcina la o pacientă cu o valvă cardiacă mecanică pune probleme dificile în ceea ce privește anticoagularea. Femeile însărcinate cu valve protetice sunt expuse unui risc deosebit de mare pentru complicații tromboembolice, cu incidență variind de la 7,5% la 23%.27,35,36 Cele mai multe evenimente se prezintă sub formă de tromboză valvulară, cu o rată a mortalității asociate de 40%.35-37 Pacienții cu cel mai mare risc sunt cei cu valve mecanice mai în vârstă, de profil mai înalt, cum ar fi Starley-Strley-Shick sau mitrale-mecanice. Edwards cu valvă cu bilă, cei cu fibrilație atrială și cei cu disfuncție ventriculară stângă.23,27.

Există mai multe rapoarte de caz și serii mici cu privire la utilizarea HBPM la femeile însărcinate cu valve cardiace protetice, dintre care unele au descris eșecuri ale tratamentului. O analiză ulterioară a arătat că multe dintre complicații au fost asociate cu o doză inadecvată, lipsa monitorizării sau niveluri subterapeutice de anti-Xa.27 Un studiu randomizat, deschis, a fost conceput pentru a compara enoxaparina cu warfarina la femeile gravide cu valve protetice. Studiul a fost încheiat după înrolarea a doar 12 pacienți din cauza a 2 decese din cauza trombozei valvei protetice în grupul cu enoxaparină. Ambele decese au avut loc la pacienții cu risc crescut care aveau niveluri subterapeutice de anti-Xa (mai puțin decât 0,3 până la 1,0 lU/mL recomandate). Nu este clar dacă rezultatele ar fi fost diferite în cazul cumarinei și mulți experți cred că studiul nu ar fi trebuit încheiat.38

Pentru femeile însărcinate cu valve cardiace protetice, raportul ACC/AHA Task Force din 19 9 8 39 a recomandat utilizarea warfarinei, în special la femeile cu risc ridicat, până în săptămâna 35. Grupul de lucru a recomandat un INR țintă de 2,0 până la 3,0 împreună cu administrarea de doze mici de aspirină, cu linii directoare ale ACCP trei mecanisme mecanice pentru femeile ACCP. valve: (1) utilizarea fie a HBPM, fie a HNF între 6 și 12 săptămâni și numai aproape de termen, cu utilizarea de antagoniști ai vitaminei K (AVK) în alte momente; (2) HNF agresivă ajustată în funcție de doză pe tot parcursul sarcinii; sau (3) agresiv

Tabelul 41-3 Abordarea recomandată pentru profilaxia anticoagulante la femeile cu PHV în timpul sarcinii

apoi HNF (aPTT > 2,5) sau HBPM (predoză anti-Xa -0,7} + ASA 80-100 mg o dată pe zi

aPTT, timp de tromboplastină parţială activată; ASA, acid acetilsalicilic; INR, raport internaţional normalizat; HBPM, heparină cu greutate moleculară mică; PHV, valvă cardiacă protetică; SC subcutanat; TE, tromboembolism; UFH, heparină nefracţionată.

De la Elkayam U, Singh H, Irani A, et al: Anticoagularea la femeile gravide cu valve cardiace protetice. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9:107-15.

HBPM cu doză ajustată pe tot parcursul sarcinii. În cazul utilizării cumarinei, INR recomandat este de 3,0 cu un interval de 2,5 până la 3,5 sau un interval de 2,0 până la 3,0 dacă pacientul are o valvă aortică biliară şi nu are fibrilaţie atrială sau disfuncţie VS. UFH trebuie iniţiată la doze mari şi ajustată pentru a menţine controlul aPTT de cel puţin 2x sau nivelul anti-Xa de 0,35 până la 0,70 U/mL. HBPM trebuie administrat la fiecare 12 ore în doze ajustate pentru a menţine un nivel de anti-Xa la 4 ore după injectare de 1,0 până la 1,2 U/ml sau, în mod suboptim, în funcţie de greutate. Într-o revizuire a managementului valvulelor protetice în timpul sarcinii, Elkayam27,41 şi Bitar au modificat recomandările ACC/AHA şi ale celui de-al şaptelea consens ACCP prin diferenţierea între pacienţii cu risc mai mare şi mai mic şi prin susţinerea utilizării atât a nivelurilor de vârf cât şi de minim ale activităţii heparinei (Tabelul 41-3). Nivelurile de vârf trebuie verificate pentru a preveni toxicitatea şi ar trebui să fie mai mici de 1,5, în mod ideal 1,0 până la 1,2. Se recomandă monitorizarea bisăptămânală a nivelurilor aPTT sau anti-Xa. Pacienţii cu risc mai mare includ cei cu valve mitrale mecanice de prima generaţie, antecedente de fibrilaţie atrială, tromboembolism anterior sau disfuncţie ventriculară stângă semnificativă. Profilaxia tromboembolica la pacientii cu risc mai mare pare a fi realizata cel mai bine cu cumarina in primele 35 de saptamani. Se recomandă un nivel mai ridicat de anticoagulare cu INR ţintă între 2,5 şi 3,5, aPTT > 2,5 sau un nivel predoză de anti-Xa de aproximativ 0,7. Pentru pacienţii cu risc mai mare care doresc să evite cumarina în timpul primului trimestru, HNF sau HBPM pot fi utilizate de la săptămânile 0 la 12 şi apoi din nou după 35 de săptămâni. Toate ghidurile contemporane recomandă adăugarea de doze mici de aspirină (80 până la 100 mg) pentru pacienţii cu risc ridicat, deoarece s-a demonstrat că scade incidenţa trombozei valvulare la pacienţii care nu sunt gravide, deşi cu o uşoară creştere a riscului de sângerare42,43. 3,0, aPTT 2,0 până la 3,0 sau un nivel predoză de anti-Xa de aproximativ 0,6 (vezi Tabelul 41-3).

TROMBOLIZA

Deşi sarcina a fost percepută ca o contraindicaţie absolută a fibrinolizei, agenţii fibrinolitici au fost utilizaţi la pacientele gravide pentru o varietate de indicaţii, inclusiv tromboza venoasă iliacă, infarctul miocardic acut, embolia pulmonară masivă, accidentul vascular

cerebral, tromboza venoasă renală şi agenţii trombozici de valvă protetică, cum ar fi fibrinoza, 4-277. streptokinaza şi activatorul de plasminogen tisular, au fost utilizaţi în sarcină pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI) şi embolia pulmonară care este complicată de instabilitate hemodinamică sau disfuncţie ventriculară dreptă.48-50 Aceşti agenţi au fost utilizaţi în primul trimestru fără anomalii evidente de dezvoltare. Nu se cunosc defecte congenitale asociate cu utilizarea agenţilor fibrinolitici. Riscurile acestor agenţi includ sângerare semnificativă, embolizare periferică, travaliu prematur şi deces. Au fost raportate câteva cazuri de abrupţie placentară şi hemoragie intracraniană neonatală.51 În funcţie de caz, totuşi, beneficiile pot depăşi riscurile. Streptokinaza traversează placenta în cantităţi mici, dar are efecte fibrinolitice minime; anticorpii streptokinazei traversează placenta.

CARDIACA ISCHEMICĂ în această perioadă. Naşterea optimă în perioada peri-infarctului necesită coordonare şi planificare de către cardiolog, obstetrician, pediatru şi anestezist.52,53.

În general, tratamentul STEMI în timpul sarcinii este neschimbat faţă de cel al pacientei care nu este gravidă. Atât terapia fibrinolitică, cât şi intervenţia coronariană percutanată (ICP) au fost utilizate la pacientele gravide cu sindroame coronariene acute.49,50,54,55 În STEMI, PCI primară poate fi preferată faţă de fibrinoliză deoarece poate dezvălui o etiologie neateromatoasă a insuficienţei coronariene şi prezintă un risc mai mic de apariţie a insuficienţei coronariene. Deşi preocupările cu privire la PCI s-au concentrat asupra riscurilor agenţilor de contrast şi radiaţiilor pentru făt, ecranarea la radiaţii poate fi efectuată pentru a reduce expunerea la radiaţii. Ratele de expunere aşteptate pentru PCI variază de la mai puţin de 0,01 până la 0,1 Gy, în funcţie de complexitatea procedurii.51 Rapoarte de cazuri izolate documentează utilizarea cu succes a agenţilor antiplachetari, cum ar fi clopidogrel şi inhibitorii trombocitar GP IIb/IIIa în timpul sarcinii. Nu se cunoaşte siguranţa stenturilor cu eluţie medicamentoasă la subiecţii gravide. Mai mult, durata şi siguranţa terapiei antiplachetare poststent nu a fost studiată. Bypass-ul coronarian în timpul sarcinii prezintă un risc ridicat pentru făt (rata de deces estimată 19%), în timp ce riscul matern este similar cu cel la pacientele care nu sunt gravide.56

Terapia antianginoasă în timpul sarcinii include agenţi blocanţi Ş-adrenergici, agenţi de blocare a canalelor de calciu, heparină şi nitraţi.5,57,58 Riscurile agenţilor de blocare Ş-adrenergici au fost descrise anterior (vezi Tabelul 41-2). Rapoartele privind utilizarea nitroglicerinei în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, sunt limitate. Plasturi transdermici de nitroglicerină au fost utilizaţi ca agenţi tocolitici. Hipotensiunea arterială şi durerile de cap sunt efecte secundare frecvente ale consumului de nitraţi, aşa cum sunt la persoanele care nu sunt gravide (vezi capitolul 5).

La pacientele care nu sunt însărcinate, diltiazem a fost utilizat cu succes pentru a trata ischemia. După cum sa analizat anterior, există date limitate la om privind utilizarea diltiazemului în timpul sarcinii, iar verapamilul este blocantul preferat al canalelor de calciu. Nifedipina a fost utilizată cu succes pentru tratamentul hipertensiunii arteriale severe în timpul sarcinii; cu toate acestea, au fost raportate reacţii adverse severe atunci

când medicamentul este combinat cu magneziu intravenos. Nu sunt disponibile rapoarte privind utilizarea amlodipinei în timpul sarcinii sau alăptării umane.

Recomandările anterioare sugerau evitarea aspirinei în timpul sarcinii din cauza riscului potenţial de închidere prematură a canalului arterial. Cu toate acestea, o meta-analiză şi un studiu randomizat amplu nu au constatat un risc crescut de reacţii adverse fetale sau materne cu doze de aspirină de 60 până la 150 mg pe zi.29,59 Dozele mari de aspirină (325 până la 650 mg pe zi) trebuie evitate pe toată durata sarcinii. Medicamentul poate afecta hemostaza maternă şi fetală şi poate provoca defecte ale septului cardiovascular, RCIU şi închiderea prematură a canalului, ceea ce poate duce la hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului.5 Vă recomandăm să utilizaţi aspirina în doză mică (81 până la 162 mg pe zi) pe parcursul sarcinii şi alăptării la pacienţii cu BC cunoscută. Aspirina este excretată în laptele matern în concentraţii scăzute, dar nu au fost raportate efecte adverse asupra funcţiei trombocitelor la sugarul care alăptează expus la aspirină.5,6 Academia Americană de Pediatrie recomandă utilizarea precaută a aspirinei în timpul alăptării.5

TULBURĂRI LIPIDELOR

Sunt disponibile puţine date privind utilizarea statinelor în timpul sarcinii.60-62 Unele date pe animale demonstrează anomalii de dezvoltare cu fluvastatină şi atorvastatină în doze mari.6 Rapoartele de supraveghere post-marketing privind expunerea la lovastatin şi simvastatină în timpul sarcinii sunt disponibile şi includ 134 de paciente cu expunere variabilă la aceşti agenţi.6,60,62. cu toate acestea, numărul de pacienţi a fost adecvat doar pentru a exclude o creştere de trei ori până la patru ori a rezultatelor adverse. Deoarece riscurile medicamentelor cu statine în timpul sarcinii sunt neclare şi beneficiile tratamentului acestor tulburări în timpul sarcinii sunt necunoscute, recomandarea actuală este de a întrerupe administrarea de statine înainte de concepţie şi de a le evita pe tot parcursul sarcinii şi alăptării.

Deşi există date limitate privind efectele fetale ale sechestranţilor acizilor biliari, cum ar fi colestiramina şi colestipolul, aceste medicamente nu sunt absorbite şi, prin urmare, nu ar trebui să fie teratogene. Există un risc teoretic pentru făt din cauza absorbţiei materne reduse a vitaminelor liposolubile. Având în vedere lipsa datelor, aceste medicamente trebuie evitate pe toată durata sarcinii. Nu s-au raportat cazuri de utilizare a sechestranţilor de acid biliar în timpul alăptării, dar medicamentele sunt considerate compatibile cu alăptarea.5 Sunt disponibile puţine informaţii despre utilizarea acidului nicotinic, gemfibrozil, fenofibrat sau ezetimib în timpul sarcinii umane. Studiile la animale cu doze mari de gemfibrozil, fenofibrat şi ezetimib demonstrează efecte toxice fetale.5

În general, întreruperea medicamentelor hipolipemiante poate expune mama la riscuri minime. Având în vedere lipsa datelor privind efectele fetale, medicamentele care scad colesterolul trebuie întrerupte înainte de concepţie şi evitate pe tot parcursul sarcinii şi alăptării.

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Cardiomiopatia peripartum (PPCM) este definită ca dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative (DCM) din ultima lună de sarcină până în primele 6 luni după naştere, când au fost excluse alte cauze de insuficienţă cardiacă.2 Acest diagnostic este asociat cu rate de mortalitate cuprinse între 9% şi 50%, în funcţie de serie2,9,63. DCM, aproximativ 50% dintre pacienţii cu PPCM demonstrând o îmbunătăţire marcată a funcţiei ventriculare şi a simptomelor clinice, comparativ cu 10% în DCM idiopatic.65

Tratamentul PPCM este similar cu cel al insuficienţei cardiace congestive de orice etiologie: reducerea preîncărcării cu restricţie de sodiu şi lichide, diuretice şi nitraţi; reducerea postsarcina; şi inotropi pozitivi, cum ar fi digoxina. Digoxina este relativ sigură atât pentru făt, cât şi pentru mamă şi poate fi utilizată în siguranţă în timp ce mama alăptează.66,67 Diureticele trebuie utilizate cu moderaţie pentru a evita scăderea perfuziei placentare. Furosemidul este diureticul de elecţie. Spironolactona trebuie evitată. Nu sunt disponibile date despre utilizarea eplerenonei.

Reducerea postsarcina este avantajoasa pentru multi pacienti cu insuficienta cardiaca. Inhibitorii ECA şi ARA ar trebui evitaţi până după naştere, deoarece sunt teratogene. Hidralazina, cu sau fără utilizarea concomitentă de nitraţi, este o altă opţiune de tratament pentru vasodilataţia în timpul sarcinii. Există o experienţă vastă cu hidralazina în timpul sarcinii, fără rezultate adverse semnificative materne sau fetale observate.68 Utilizarea hidralazinei este asociată cu o incidenţă mai mare a dezvoltării unui sindrom asemănător lupusului la mamă. Deşi se excretă în laptele matern în concentraţii mici, hidralazina poate fi utilizată de mama care alăptează. Adăugarea de j-blocante poate fi luată în considerare, mai ales în situaţia de aritmie. Cu toate acestea, deoarece utilizarea j-blocantelor este asociată cu greutatea mică la naştere şi beneficiul j-blocantelor în insuficienţa cardiacă este un beneficiu pe termen lung, este prudent să iniţiezi blocajul j după naştere. Nu sunt disponibile date la om privind utilizarea carvedilolului sau nesiritidei în timpul sarcinii. Prin urmare, utilizarea acestor medicamente este cel mai bine rezervată pentru managementul medical postpartum.

Pacienţii cu PPCM au o rată mare de tromboembolism, care poate complica până la 53% din cazuri.69 Se recomandă anticoagularea în doză completă la pacienţii cu PPCM cu fracţia de ejecţie mai mică de 35%.65,70 Deoarece diagnosticul de PPCM se face în ultima lună de sarcină, HBPM sau HNF sunt preferate în detrimentul warfarinei. Warfarina poate fi iniţiată după naştere.

Pentru pacienta instabilă hemodinamic cu insuficienţă cardiacă, prima prioritate este restabilirea circulaţiei materne adecvate cu suport inotrop sau mecanic după cum este necesar. Dacă debitul cardiac este inadecvat pentru a susţine fătul sau dacă terapia de susţinere pentru mamă pune fătul în pericol, se recomandă naşterea promptă. După naştere, regimul medical trebuie modificat pentru a include j-blocante şi inhibitori ai ECA, după cum este tolerat. Transplantul cardiac a fost realizat cu succes în perioada postpartum.

Sarcinile ulterioare la pacientele cu PPCM sunt asociate cu rezultate adverse. Elkayam et al.71 au revizuit rezultatele a 60 de sarcini ulterioare la 44 de femei cu PPCM. La 16

paciente cu disfuncţie ventriculară stângă înainte de sarcina ulterioară, 44% au dezvoltat simptome de insuficienţă cardiacă, comparativ cu 21% dintre cele 28 de paciente cu funcţie ventriculară stângă normală înainte de sarcină. Trei decese (19%) au fost raportate în grupul cu disfuncţie ventriculară stângă înainte de sarcină. Datorită ratei ridicate de morbiditate şi mortalitate maternă asociate cu sarcina ulterioară, femeile cu PPCM ar trebui să se consulte cu un cardiolog înainte de concepţie. Se recomandă o ecocardiogramă iniţială, împreună cu urmărirea semnelor şi simptomelor de insuficienţă cardiacă.

ARITMII CARDIACE

Evaluarea unei femei gravide cu o aritmie ar trebui să includă evaluarea structurii şi funcţiei cardiace; starea pulmonară; hematocrit; funcţia tiroidiană; şi precipitanţi extrinseci, cum ar fi cafeina, amine simpatomimetice şi alcool. O ecocardiogramă este indicată pentru a exclude defecte congenitale, disfuncţie ventriculară şi boli valvulare. Un diagnostic de tahicardie sinusală inadecvată este pus la o pacientă cu tahicardie sinusală disproporţionată cu stadiul sarcinii în absenţa bolii tiroidiene, anemiei, disfuncţiei cardiace, precipitanţilor extrinseci sau infecţiei. Tahicardia sinusală inadecvată poate fi asociată cu anxietatea maternă şi cu tonus simpatic ridicat. Aceşti pacienţi pot prezenta dispnee la sarcini reduse. Volumul adecvat şi expansiunea sării pot limita simptomele produse de această tulburare. Tratamentul cu blocante j-adrenergice este eficient pentru această tulburare, dar ar trebui prescris numai pentru cazurile severe, având în vedere natura relativ benignă a acestei afecţiuni şi potenţialele efecte dăunătoare ale blocantelor j asupra creşterii fetale.

Odată cu creşterea volumului normal al sarcinii, expansiunea atrială poate duce la creşterea iritabilităţii atriale şi poate precipita fibrilaţia atrială sau tahicardia supraventriculară (SVT). Contracţiile premature atriale pot fi asociate cu simptome, dar rareori trebuie tratate în timpul sarcinii. Pentru pacienţii cu SVT, trebuie încercate mai întâi manevrele vagale. Dacă manevrele vagale nu sunt eficiente, adenozina intravenoasă este foarte eficientă pentru încetarea unor astfel de aritmii.72-74 Adenozina are un timp de înjumătăţire scurt, ceea ce o face un medicament sigur pentru utilizare în timpul sarcinii. Nu au fost raportate complicaţii fetale legate de adenozină. Agenţii de blocare j-adrenergici şi verapamilul au fost utilizaţi cu succes pentru a opri aritmiile supraventriculare.17,75.

Episoadele recurente de SVT pot justifica o terapie antiaritmică supresoare. În absenţa preexcitaţiei, pot fi utilizaţi agenţi de blocare a ganglionilor atrioventriculari. Utilizarea extensivă a digoxinei în timpul sarcinii a avut loc fără efecte secundare semnificative raportate. Volumul de distribuţie al digoxinei este crescut în timpul sarcinii, ceea ce poate duce la o doză crescută (0,25 până la 0,50 mg pe zi). J-blocante şi verapamil au fost utilizaţi pentru a suprima SVT.

Fibrilaţia atrială şi flutterul atrial se pot dezvolta în timpul sarcinii. Pentru pacienţii cu boală cardiacă structurală semnificativă, dezvoltarea fibrilaţiei atriale sau flutterului poate duce la decompensare hemodinamică acută şi poate fi necesară cardioversia urgentă. Pentru pacientele care au nevoie de terapie antiaritmică pentru a ajuta conversia, chinidina este o alegere bună, deoarece este utilizată în timpul sarcinii de mai bine de 50 de ani. Toxicitatea

chinidinei la mamă poate duce la greaţă severă, vărsături, diaree, ameţeală şi tinitus. Efectele cardiace includ hipotensiunea arterială, torsada vârfurilor şi moartea subită. Chinidina traversează placenta, ducând la niveluri serice fetale şi materne similare. Deşi a fost raportată trombocitopenia neonatală, acest agent este clasificat ca fiind relativ sigur în timpul sarcinii.6,76,77 Chinidina are, de asemenea, proprietăţi oxitocice la doze mari, dar rareori duce la pierderea sarcinii. Se excretă în laptele matern, dar nu cauzează probleme majore sugarului care alăptează.

Procainamida a fost, de asemenea, utilizată pentru tratamentul aritmiilor atriale şi ventriculare şi nu este asociată cu nicio anomalie de dezvoltare.76 Procainamida şi metabolitul său principal, N-acetilprocainamida, sunt excretate în laptele matern, dar nu sunt asociate cu efecte adverse pe termen scurt. copil.

Flecainida şi propafenona, ambele agenţi de clasă IC, sunt utile în gestionarea tahicardiilor ventriculare şi supraventriculare şi par a fi relativ sigure în timpul sarcinii.5,17,79 Există mai multă experienţă cu flecainida decât cu propafenona deoarece a fost utilizată cu succes în tratamentul tahicardiilor fetale. Toţi agenţii IC trebuie evitaţi la pacienţii cu infarct miocardic sau cardiomiopatie anterioară, din cauza riscului crescut de mortalitate, aşa cum sa raportat în studiul CAST.80

Sotalolul este un agent de clasa a III-a cu proprietăţi antagoniste ale receptorului j selectiv noncardic şi este, în general, considerat sigur. Sotalolul a devenit un agent de prima sau a doua linie în tratamentul tahicardiei fetale.79 Cea mai mare îngrijorare cu sotalol este riscul proaritmic atât la mamă, cât şi la făt. Ibutilida şi dofetilida sunt antiaritmice de clasa a III-a, care au fost eliberate pentru conversia acută a flutterului atrial şi a fibrilaţiei la pacientele care nu sunt gravide. Nu există rapoarte privind utilizarea lor în timpul sarcinii şi ar trebui evitate. Amiodarona este utilizată pe scară largă în conversia fibrilaţiei/flutterului atrial, menţinerea ritmului sinusal şi în tratamentul tahicardiei ventriculare. Amiodarona, totuşi, conţine iod şi duce la creşterea nivelului circulant de iod.81 Nivelurile crescute de iod pot produce hipotiroidism neonatal. Utilizarea amiodaronei în timpul sarcinii este limitată la aritmii severe sau care pun viaţa în pericol, care nu pot fi tratate eficient cu alţi agenţi.

Deşi multe femei experimentează o creştere a bătăilor premature ventriculare în timpul sarcinii, puţine dezvoltă tahicardie ventriculară nesusţinută sau susţinută. Tahicardia ventriculară la pacienţii fără boală cardiacă structurală prezintă, în general, un risc scăzut de mortalitate şi morbiditate şi poate fi adesea tratată cu [agenti I-blocante. Pacienţii cu sindrom QT lung, boală cardiacă ischemică sau cardiomiopatii care au tahicardie ventriculară prezintă un risc mai mare de aritmii grave. Pentru tahicardia ventriculară tolerată hemodinamic, tratamentul trebuie început cu lidocaină sau procainamidă. Lidocaina traversează placenta şi apare uşor în circulaţia fetală. A fost asociat cu depresia sistemului nervos central la nou-născut dacă se atinge niveluri ridicate. Cu toate acestea, rămâne terapia adecvată pentru tratamentul acut al tahicardiei ventriculare. Agenţii de tip IC, cum ar fi flecainida şi propafenona, sunt contraindicaţi pentru pacienţii cu boală cardiacă structurală. Unii dintre aceşti pacienţi ar putea fi trataţi cu terapie antiaritmică supresoare cronică sau cu dispozitive implantabile, în funcţie de natura tulburării lor de bază. Ar trebui

să fie necesară o expunere minimă la radiaţii fetale pentru plasarea cu succes a unui dispozitiv în timpul sarcinii.

Resuscitarea cardiopulmonară este rareori necesară în timpul sarcinii.82 Eliberarea eficientă a compresiilor toracice poate fi dificilă, iar poziţionarea pacientului pe partea stângă poate optimiza întoarcerea sângelui de la periferie. Dacă oprirea are loc înainte de viabilitatea fătului, eforturile trebuie direcţionate către resuscitarea maternă. Dacă arestarea are loc după acest timp, resuscitarea se concentrează atât pe mamă, cât şi pe făt, care ar trebui să fie livrate rapid prin operaţie cezariană.

SINDROMUL MARFAN

Cele mai frecvente manifestări cardiovasculare ale sindromului Marfan includ boala mixomatoasă a valvei mitrale cu insuficienţă mitrală, insuficienţă aortică, mărire a rădăcinii aortice şi disecţie aortică. Pacienţii cu sindrom Marfan prezintă un risc crescut de disecţie aortică în timpul sarcinii.83 Pacienţii cu cel mai mare risc pentru această complicaţie sunt cei cu mărire semnificativă a rădăcinii aortice (>4,0 cm) înainte de sarcină.83 Chiar şi pacienţii fără dilatare semnificativă a rădăcinii aortice înainte de sarcină prezintă un risc mai mare pentru această complicaţie decât pacienţii fără sindromul Marfan.

Utilizarea Ş-blocantelor este asociată cu o rată scăzută de dilatare a rădăcinii aortice şi o scădere a progresiei insuficienţei aortice. Aceşti agenţi atenuează, de asemenea, riscul de disecţie aortică în timpul sarcinii. Din aceste motive, pacientele cu sindrom Marfan trebuie tratate cu un Ş-blocant pe toată durata sarcinii. Consilierea preconcepţională este crucială pentru a examina riscul matern şi pentru a optimiza terapia medicală pentru femeile cu risc acceptabil de sarcină.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Femeile cu hipertensiune pulmonară semnificativă prezintă un risc extrem de ridicat de morbiditate şi mortalitate maternă şi deces fetal. Sarcina la femeile cu sindrom Eisenmenger este asociată cu rate de mortalitate maternă de la 36% la 39%.9,84,85 Creşterea debitului cardiac şi scăderea rezistenţei vasculare sistemice a sarcinii pot duce la creşterea şuntului dreapta-stânga cu agravarea cianozei la pacientele cu sindromul Eisenmenger4 (se). Pacienţii cu hipertensiune pulmonară prezintă adesea o deteriorare simptomatică în al doilea sau al treilea trimestru şi pot necesita spitalizare. Pacienţii pot prezenta oboseală, dispnee de efort, sincopă, dureri toracice, palpitaţii, tuse, hemoptizie şi edem la nivelul picioarelor. Ruptura prematură a membranelor este frecventă şi trebuie anticipată.2,86 Hipertensiunea pulmonară primară este, de asemenea, asociată cu o rată ridicată a mortalităţii materne, cu rate de raportare a seriilor de la 30% la 40%2,87 şi rate de raportare a serii mai vechi de până la 50%.85 Riscul crescut de mortalitate maternă se observă pe tot parcursul sarcinii şi în primele săptămâni după naştere. Moartea apare frecvent în perioada postpartum timpurie şi este asociată cu criză hipertensivă pulmonară, tromboză in situ a arterei pulmonare, insuficienţă ventriculară dreaptă progresivă, aritmii şi moarte subită.2 Recunoaşterea acestei rate ridicate a mortalităţii materne i-a determinat pe

medici să recomande contracepţie eficientă, ligatura trompelor şi, în caz de întrerupere precoce a sarcinii.

Pentru pacientele cu hipertensiune pulmonară care optează pentru continuarea sarcinii, se recomandă repausul la pat precoce şi prelungit.84 Oxigenul suplimentar poate fi de ajutor. Anticoagularea este recomandată pe tot parcursul gestaţiei (sau cel puţin în timpul celui de-al treilea trimestru) şi în perioada postpartum timpurie deoarece tromboza in situ este un mecanism de deces matern. Blocanţii canalelor de calciu, prostaciclinele, oxidul nitric şi bosentanul (un antagonist oral al endotelinei) sunt terapii utile pentru unii pacienţi cu hipertensiune pulmonară (vezi capitolele 42 şi 43). Numeroase rapoarte de caz au documentat utilizarea cu succes a oxidului nitric inhalat şi a prostaciclinelor intravenoase şi inhalate în timpul sarcinii, în timpul travaliului şi naşterii şi în perioada postpartum timpurie.86-91.

Evitarea creşterii rezistenţei vasculare pulmonare şi menţinerea preîncărcării şi contractilităţii ventriculului drept sunt esenţiale în gestionarea travaliului şi a naşterii la aceste paciente.92 Se recomandă naşterea vaginală sub anestezie epidurală. Operaţia cezariană este rezervată indicaţiilor obstetricale deoarece este asociată cu rate mai mari de morbiditate şi mortalitate.93 Oxigenul trebuie administrat pentru a minimiza hipoxemia, iar oxidul nitric inhalat sau prostaglandinele intravenoase sau inhalatorii pot fi utilizate pentru a scădea rezistenţa vasculară pulmonară. Monitorizarea într-o unitate de terapie intensivă este recomandată în primele câteva zile după naştere.

PROFILAXA ENDOCARDITEI

Profilaxia cu antibiotice pentru endocardita bacteriană este recomandată de Asociaţia Americană a Inimii pentru o varietate de proceduri dentare, respiratorii, gastrointestinale şi ale tractului genito-urinar dacă pacientul se află într-o categorie cu risc ridicat sau moderat. Pacienţii cu risc crescut de endocardită includ cei cu valve cardiace protetice, antecedente de endocardită, şunturi sistemico-pulmonare construite chirurgical şi boală cardiacă congenitală cianotică complexă. Procesele bolii cu risc moderat includ disfuncţia valvulară dobândită, cum ar fi cea asociată cu boala cardiacă reumatică; prolaps de valvă mitrală cu insuficienţă valvară sau foliole îngroşate sau ambele; cardiomiopatie hipertrofică; şi majoritatea celorlalte malformaţii cardiace congenitale, cu excepţia defectului de sept atrial izolat sau a defectului de sept atrial reparat, a defectului de sept ventricular sau a canalului arterial permeabil.

Puţine cazuri de endocardită au fost asociate cu naşterea. Bacteremia după naşterea vaginală a fost considerată a fi neobişnuită, cu o frecvenţă raportată de 1% până la 5%,14,94,95, comparativ cu rate de 60% până la 90% pentru procedurile dentare. Din acest motiv, profilaxia cu antibiotice nu este recomandată în ghidurile actuale de practică AHA/ACC pentru naşterea vaginală sau abdominală necomplicată, cu excepţia cazului în care există suspiciunea de bacteriemie sau infecţie activă.39 Pentru pacienţii cu risc ridicat, profilaxia în timpul naşterii vaginale rămâne opţională. Pentru pacienţii cu risc moderat, antibioticele trebuie administrate dacă în timpul naşterii apar complicaţii care cresc

probabilitatea de bacteriemie. Mulţi nu sunt de acord cu aceste linii directoare, susţinând că complicaţiile sunt de obicei neaşteptate şi administrarea de antibiotice după ce apare o complicaţie expune pacientul în mod inutil. Mai mult, rapoartele au documentat rate mai mari de bacteriemie postpartum decât studiile anterioare, cu rate variind de la 14% la 19%.96-98 În cele din urmă, o analiză a cazurilor de endocardită care complică sarcina a constatat rate semnificative de mortalitate fetală şi maternă, de 15% şi respectiv 22%99. mortalitatea endocarditei, multe instituţii administrează în mod obişnuit antibiotice profilactice la pacienţii cu risc moderat şi ridicat cu boală valvulară şi congenitală de inimă înainte de naştere.14 Ampicilină 2,0 g IM sau IV plus gentamicină 1,5 mg/kg (nu depăşiţi 120 mg) trebuie administrate la iniţierea travaliului sau în decurs de 30 de minute de secţiune cezariană sau intravenoasă, urmată de cezariană orală sau IV. amoxicilină 6 ore mai târziu. Pentru pacienţii alergici la penicilină se recomandă vancomicina 1,0 g IV.39 Pentru pacienţii cu risc moderat, se recomandă o singură doză de ampicilină 2 g sau vancomicină 1 g. Practicienii ar trebui să realizeze că profilaxia antimicrobiană de rutină are un dezavantaj. Consideraţiile de cost, modificările rezultate ale florei pielii cu rate ridicate de colonizare de către stafilococi rezistenţi şi potenţialul de efecte adverse asupra nou-născuţilor cu infecţii bacteriene rezistente trebuie luate în considerare atunci când se instituie ghiduri de practică.

Referinţe

Elkayam U: Sarcina şi bolile cardiovasculare. În Braunwald E (ed.): Bolile cardiace: un manual de medicină cardiovasculară. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp. 1790-809.

Elkayam U: Sarcina şi bolile cardiovasculare. În Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al (eds): Braunwald's Heart Disease:

Un manual de medicină cardiovasuclară. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 1965-83.

Elkayam U, Gleicher N: Hemodinamica şi funcţia cardiacă în timpul sarcinii normale şi puerperiului. În Elkayam U, Gleicher N (eds): Probleme cardiace în sarcină. New York, Wiley-Liss, 1998, pp. 3-21.

Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, et al: Rezumatul Grupului de lucru NHLBI privind cercetarea hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii. Hypertens Pregnancy 2003;22:109-27.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Medicamente în sarcină şi alăptare. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH şi colab.: Consideraţii farmacoterapeutice cardiovasculare în timpul sarcinii şi alăptării. Cardiol Rev 2004;12:240-61.

De la Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Supravegherea după punerea pe piaţă pentru utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în timpul primului trimestru de sarcină - Statele Unite, Canada şi Israel, 1987-1995. JAMA 1997;277:1193-4.

Lip GY, Churchill D, Beevers M şi colab.: Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la începutul sarcinii. Lancet 1997;350:1446-7.

Klein LL, Galan HL: Boală cardiacă în sarcină. Obstet Gynecol Clin North Am 2004;31:429-59.

Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP şi colab: Efectul bolii valvulare cardiace asupra rezultatului matern şi fetal al sarcinii. J Am Coll Cardiol 2001;37:893-9.

Silversides CK, Colman JM, Sermer M şi colab: Rezultatele timpurii şi intermediare ale sarcinii cu stenoză aortică congenitală. Am J Cardiol 2003;91:1386-9.

Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al: Rezultatul chirurgiei cardiovasculare şi al sarcinii: o revizuire sistematică a perioadei 1984-1996. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1643-53.

Chambers CE, Clark SL: Chirurgie cardiacă în timpul sarcinii. Clin Obstet Gynecol 1994;37:316-23.

Elkayam U, Bitar F: Boala cardiacă valvulară şi sarcina partea I: valve native. J Am Coll Cardiol 2005;46:223-30.

Hurst AK, Hoffman K, Fishman WH: Utilizarea agenţilor de blocare Ş-adrenergici în sarcină şi alăptare. În Elkayam U, Gleicher N (eds): Probleme cardiace în sarcină. New York, Wiley-Liss, 1998, pp. 351-90.

Hameed A, Akhter MW, Bitar F şi colab: Tromboza atrială stângă la femeile gravide cu stenoză mitrală şi ritm sinusal. Am J Obstet Gynecol 2005;193:501-4.

Joglar JA, Pagina RL: Medicamente antiaritmice în sarcină. Curr Opin Cardiol 2001;16:40-5.

Hemmings GT, Whalley DG, O'Connor PJ şi colab.: Monitorizarea invazivă şi managementul anestezic al unei parturiente cu stenoză mitrală. Can J Anaesth 1987;34:182-5.

Doyle NM, Monga M: Boala tromboembolica in sarcina. Obstet Gynecol Clin North Am 2004;31:319-44.

Kujovich JL: Trombofilie şi complicaţii ale sarcinii. Am J Obstet Gynecol 2004;191:412-24.

20a. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al: Utilizarea agenţilor antitrombotici în timpul sarcinii: A şaptea conferinţă ACCP privind terapia antitrombotică şi trombolitică. Piept 2004; 126:627S-44S.

Pettifor JM, Benson R: Malformaţii congenitale asociate cu administrarea de anticoagulante orale în timpul sarcinii. J Pediatr 1975;86:459-62.

Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al: Cumarine în timpul sarcinii: efecte pe termen lung asupra creşterii şi dezvoltării copiilor de vârstă şcolară. Thromb Haemost 2001;85:609-13.

Chan WS, Anand S, Ginsberg JS: Anticoagularea femeilor însărcinate cu valve cardiace mecanice: o revizuire sistematică a literaturii. Arch Intern Med 2000;160:191-6.

McKenna R, Cole ER, Vasan U: Warfarina de sodiu este contraindicată la mama care alăptează? J Pediatr 1983; 103:325-7.

Barbour LA, Kick SD, Steiner JF şi colab.: Un studiu prospectiv al osteoporozei induse de heparină în timpul sarcinii folosind densitometria osoasă. Am J Obstet Gynecol 1994;170:862-9.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J şi colab.: Trombocitopenia indusă de heparină la pacienţii trataţi cu heparină cu greutate moleculară mică sau heparină nefracţionată. N Engl J Med 1995; 332:1330-5.

Elkayam U, Bitar F: Boala cardiacă valvulară şi sarcina: partea II: valve protetice. J Am Coll Cardiol 2005;46:403-10.

Nelson DM, Stempel LE, Fabri PJ şi colab.: Utilizarea cateterului Hickman la o pacientă gravidă care necesită anticoagulare terapeutică cu heparină. Am J Obstet Gynecol 1984;149:461-2.

Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al: Utilizarea agenţilor antitrombotici în timpul sarcinii: A şaptea conferinţă ACCP privind terapia antitrombotică şi trombolitică. Piept 2004; 126:627S-44S.

Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P şi colab.: Heparină cu greutate moleculară mică în timpul sarcinii şi naşterii: experienţă preliminară cu 41 de sarcini. Obstet Gynecol 1996;87:380-3.

Fejgin MD, Lourwood DL: Heparine cu greutate moleculară mică şi utilizarea lor în obstetrică şi ginecologie. Obstet Gynecol Surv 1994;49:424-31.

Hurst AK, Hoffman K, Frishman W: Utilizarea agenţilor blocanţi Ş-adrenergici în sarcină şi alăptare. În Elkayam U, Gleicher N (eds): Probleme cardiace în sarcină. New York, Wiley-Liss, 1998, pp. 357-72.

Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M: Heparina cu greutate moleculara scazuta pentru tromboprofilaxia obstetricala: experienta a saizeci si noua de sarcini la saizeci si una de femei cu risc crescut. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1062-8.

Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH şi colab.: Siguranţa heparinei cu greutate moleculară mică în timpul sarcinii: o revizuire sistematică. Thromb Haemost 1999;81:668-72.

Danik S, Fuster V: Anticoagularea la gravide cu valve cardiace protetice. Mt Sinai J Med 2004;71:322-29.

Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, et al: Eşecul dozelor ajustate de heparină subcutanată pentru a preveni fenomenele tromboembolice la pacientele gravide cu proteze valvulare cardiace mecanice. J Am Coll Cardiol 1996;27:1698-703.

Sbarouni E, Oakley CM: Rezultatul sarcinii la femeile cu proteze valvulare. Br Heart J 1994;71:196-201.

Declaraţii de consens pentru managementul pacientului cu rezultate eficiente şi bazate pe dovezi: Rapoarte de consens de cardiologie clinică: Utilizarea anticoagulării şi a enoxaparinei la pacienţii cu valve cardiace protetice şi/sau sarcină. New York, 2 august 2002.

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. Rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienţilor cu Valvular Heart Disease). J Heart Valve Dis 1998;7:672-707.

Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M şi colab.: Stabilirea unui interval terapeutic pentru terapia cu heparină. Ann Intern Med 1993; 119:104-9.

Elkayam U, Singh H, Irani A, et al: Anticoagularea la femeile gravide cu valve cardiace protetice. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9:107-15.

Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al: O comparaţie a aspirinei cu placebo la pacienţii trataţi cu warfarină după înlocuirea valvei cardiace. N Engl J Med 1993;329:524-9.

Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT şi colab.: Eficacitatea şi siguranţa terapiei combinate anticoagulante şi antiplachetare versus monoterapie anticoagulantă după înlocuirea mecanică a valvei cardiace: o metaanaliză. Am Heart J 1995;130:547-52.

Patel RK, Fasan O, Arya R: Tromboliza în sarcină. Thromb Haemost 2003;90:1216-17.

Song JY, Valentino L: O pacientă gravidă cu tromboză venoasă renală tratată cu succes cu terapie trombolitică în doză mică: raport de caz. Am J Obstet Gynecol 2005;192: 2073-75.

Johnson DM, Kramer DC, Cohen E şi colab.: Terapia trombolitică pentru accidentul vascular cerebral acut la sfârşitul sarcinii cu activator de plasminogen tisular recombinant intra-arterial. Stroke 2005;36: e53-55.

Acharya G, Singh K, Hansen JB şi colab.: Tromboliza dirijată de cateter pentru gestionarea trombozei venoase profunde postpartum. Obstet Gynecol Surv 2005;60:427-28.

Cowan NC, de Belder MA, Rothman MT: Angioplastia coronariană în sarcină. Br Heart J 1988;59:588-92.

Ludwig H: Rezultatele terapiei cu streptokinaze în tromboza venoasă profundă în timpul sarcinii. Postgrad Med J 1973;49:65.

Pfeifer GW: Utilizarea terapiei trombolitice în obstetrică şi ginecologie. Australas Ann Med 1970;19:28-31.

Roth A, Elkayam U: Infarct miocardic acut asociat cu sarcina. Ann Intern Med 1996;125:751-62.

Hands ME, Johnson MD, Saltzman DH, et al: Managementul cardiac, obstetric şi anestezic al sarcinii complicate de infarctul miocardic acut. J Clin Anesth 1990;2:258-68.

Hankins GD, Wendel GD Jr, Leveno KJ şi colab.: Infarctul miocardic în timpul sarcinii: o revizuire. Obstet Gynecol 1985; 65:139-46.

Delclos GL, Davila F: Terapia trombolitică pentru embolia pulmonară în sarcină: raport de caz. Am J Obstet Gynecol 1986;155:375-76.

Sebastian C, Scherlag M, Kugelmass A şi colab.: Implantarea primară de stent pentru infarctul miocardic acut în timpul sarcinii: Utilizarea abciximabului, ticlopidinei şi aspirinei. Cathet Cardiovasc Diagn 1998;45:275-79.

Parry AJ, Westaby S: Bypass cardiopulmonar în timpul sarcinii. Ann Thorac Surg 1996;61:1865-69.

Butters L, Kennedy S, Rubin PC: Atenololul în hipertensiunea esenţială în timpul sarcinii. BMJ 1990;301:587-89.

Cotton DB, Jones MM, Longmire S şi colab.: Rolul nitroglicerinei intravenoase în tratamentul hipertensiunii severe induse de sarcină complicată de edem pulmonar. Am J Obstet Gynecol 1986;154:91-93.

Aspirină cu doză mică în timpul sarcinii şi dezvoltarea timpurie a copilăriei: Urmărirea studiului colaborativ cu doză mică de aspirina în timpul sarcinii. Grup de colaborare CLAP. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:861-68.

Informaţii despre produs: Mevacor, Merck Sharp & Dome, 1993.

Informaţii despre produs: Pravachol, Bristol-Myers Squibb Company, 1995.

Informaţii despre produs: Zocor, Merck & Co., 1995.

Elkayam U, Akhter MW, Singh H şi colab.: Cardiomiopatie asociată sarcinii: caracteristici clinice şi o comparaţie între prezentarea precoce şi târzie. Tiraj 2005;111: 2050-55.

Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S şi colab.: Cardiomiopatie peripartum: Institutul Naţional pentru Inimă, Plămân şi Sânge

şi Oficiul pentru Boli Rare (Institutele Naţionale de Sănătate) recomandări şi revizuire a atelierelor. JAMA 2000;283: 1183-88.

Tidswell M: Cardiomiopatie peripartum. Crit Care Clin 2004; 20:777-88.

Comitetul de droguri al Academiei Americane de Pediatrie: transferul de medicamente şi alte substanţe chimice în laptele uman. Pediatrie 1994;93:137-50.

Finley JP, Waxman MB, Wong PY şi colab.: Excreţia de digoxină în laptele uman. J Pediatr 1979;94:339-40.

Tamari I, Eldar M, Rabinowitz B, et al: Tratamentul medical al tulburărilor cardiovasculare în timpul sarcinii. Am Heart J 1982; 104:1357-63.

Lampert MB, Lang RM: Cardiomiopatie peripartum. Am Heart J 1995;130:860-70.

Lang RM, Lampert MB, Poppas A, et al: Perpartal cardiomyopathy. În Elkayam U, Gleicher N (eds): Probleme cardiace în sarcină. New York, Wiley-Liss, 1998, pp. 87-100.

Elkayam U, Tummala PP, Rao K şi colab.: Rezultatele materne şi fetale ale sarcinilor ulterioare la femeile cu cardiomiopatie peripartum. N Engl J Med 2001;344: 1567-71.

Harrison JK, Greenfield RA, Wharton JM: Terminarea acută a tahicardiei supraventriculare de către adenozină în timpul sarcinii. Am Heart J 1992;123:1386-88.

Mason BA, Ricci-Goodman J, Koos BJ: Adenozina în tratamentul tahicardiei supraventriculare paroxistice materne. Obstet Gynecol 1992;80:478-80.

Podolsky SM, Varon J: Utilizarea adenozinei în timpul sarcinii. Ann Emerg Med 1991;20:1027-28.

Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ şi colab.: Aritmii cardiace în sarcină: Consideraţii clinice şi terapeutice. Int J Cardiol 2003;88:129-33.

Little BB, Gilstrap LC III: Medicamente cardiovasculare în timpul sarcinii. Clin Obstet Gynecol 1989;32:13-20.

Rotmensch HH, Elkayam U, Frishman W: Terapia cu medicamente antiaritmice în timpul sarcinii. Ann Intern Med 1983;98:487-97.

Pittard WB III, Glazier H: Excreţia de procainamide în laptele uman. J Pediatr 1983;102:631-33.

Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE, et al: Drug treatment of fetal tachycardias. Pediatr Drugs 2002;4:49-63.

Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortalitatea şi morbiditatea la pacienţii care primesc encainidă, flecainidă sau placebo. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. N Engl J Med 1991; 324:781-88.

McKenna WJ, Harris L, Rowland E şi colab.: Terapia cu amiodarona în timpul sarcinii. Am J Cardiol 1983;51:1231-33.

Lee RV, Rodgers BD, White LM şi colab.: Resuscitarea cardiopulmonară a femeilor însărcinate. Am J Med 1986;81:311-18.

Pyeritz RE: Complicaţiile materne şi fetale ale sarcinii în sindromul Marfan. Am J Med 1981;71:784-90.

Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, et al: sindromul Eisenmenger şi sarcina. Obstet Gynecol Surv 1979;34:721-41.

Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al: Rezultatul bolii vasculare pulmonare în timpul sarcinii: O prezentare sistematică din 1978 până în 1996. J Am Coll Cardiol 1998;31:1650-57.

Monnery L, Nanson J, Charlton G: Hipertensiune pulmonară primară în sarcină; un rol pentru noile vasodilatatoare. Br J Anaesth 2001;87:295-98.

Stewart R, Tuazon D, Olson G şi colab: Sarcina şi hipertensiunea pulmonară primară: rezultat de succes cu terapia cu epoprostenol. Chest 2001;119:973-75.

Decoene C, Bourzoufi K, Moreau D şi colab.: Utilizarea oxidului nitric inhalat pentru operaţie cezariană de urgenţă la o femeie cu hipertensiune pulmonară primară neaşteptată. Can J Anaesth 2001;48:584-87.

Nootens M, Rich S: Managementul cu succes al travaliului şi al naşterii în hipertensiunea pulmonară primară. Am J Cardiol 1993;71:1124-25.

Weiss BM, Maggiorini M, Jenni R şi colab.: Pacientă gravidă cu hipertensiune pulmonară primară: vasodilatatoare pulmonare inhalate şi anestezie epidurală pentru naştere prin cezariană. Anesthesiology 2000;92:1191-94.

Easterling TR, Ralph DD, Schmucker BC: Hipertensiunea pulmonară în sarcină: Tratamentul cu vasodilatatoare pulmonare. Obstet Gynecol 1999;93:494-98.

Mangano DT: Anestezie pentru pacienta cardiacă gravidă. În Shnider SM, Levinson G (eds): Anestezie pentru obstetrică. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, pp. 502-8.

McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM şi colab: Reducerea rezistenţei vasculare pulmonare cu terapia pe termen lung cu epoprostenol (prostaciclină) în hipertensiunea pulmonară primară.

N Engl J Med 1998;338:273-77.

McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, et al: Pregnancy complicated by maternal heart disease. O analiză a 519 femei. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:861-67.

Sugrue D, Blake S, Troy P, et al: Profilaxia antibiotică împotriva endocarditei infecţioase după naşterea normală - este necesară? Br Heart J 1980;44:499-502.

Boggess KA, Watts DH, Hillier SL şi colab.: Bacteremia la scurt timp după separarea placentară în timpul naşterii prin cezariană. Obstet Gynecol 1996;87:779-84.

Petanovic M, Zagar Z: Semnificaţia bacteriemiei asimptomatice pentru nou-născut. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:813-17.

Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, et al: Semnificaţia clinică şi rezultatul rupturii premature a membranelor pretravaliului: Studiu bazat pe populaţie. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;92:209-16.

Campuzano K, Roque H, Bolnick A, et al: Endocardita bacteriană care complică sarcina: Raport de caz şi revizuire sistematică a literaturii. Arch Gynecol Obstet 2003;268:251-55.

Îngrijirea adulţilor cu boli cardiace congenitale

Giuseppe Martucci, Mary Mullen şi Michael J

CUPRINS CAPITOLUL

Probleme pentru furnizorul de îngrijire 732

Ghid pentru managementul pacienţilor cu specific

Leziuni cardiace congenitale 738

Pacienţii adulţi cu boală cardiacă congenitală (ACHD) rămân o populaţie unică şi provocatoare, care are nevoie de monitorizare şi îngrijire cardiacă. În Statele Unite, se estimează că acest grup în expansiune rapidă îi depăşeşte acum pe omologii săi pediatrici, cu probabil mai mult de 1 milion de adulţi cu boli cardiace congenitale supravieţuind în prezent. În populaţia ACHD sunt incluşi adulţii tineri şi vârstnici care rămân nereparaţi, cei care au suferit proceduri paliative, cum ar fi şunturi sistemico-pulmonare sau cavopulmonare şi acei pacienţi care au suferit reparaţii chirurgicale şi transcateter complete, cu sau fără reziduuri cunoscute (Tabelul 42-1).3

Continuăm să observăm o creştere a complexităţii pacientului cu ACHD. O schimbare în supravieţuirea îmbunătăţită a leziunilor complicate (tetralogia Fallot, ventricul unic, transpunerea arterelor mari) a condus la pacienţii cu astfel de diagnostice să primească un procent mai mare de atenţie din partea îngrijitorilor ACHD. Intensitatea bolii medicale a crescut, deoarece anomaliile de lungă durată ale volumului vascular atrial, ventricular şi pulmonar au contribuit la creşterea incidenţei aritmiilor, insuficienţei ventriculare, bolii vasculare pulmonare şi trombozei. Interacţiunea strânsă între cardiologii pediatri şi adulţi,

cateterizatorii intervenţionali cardiovasculari, chirurgii cardiaci şi medicii primari este necesară pentru îngrijirea cu succes a pacienţilor cu ACHD, în toate nivelurile de îngrijire regională şi locală.4

PROBLEME PENTRU FURNIZORUL DE ÎNGRIJIRI

Endocardita

În ciuda îmbunătăţirilor aduse terapiei cu antibiotice şi strategiilor de diagnostic, mulţi adulţi cu boală cardiacă congenitală rămân expuşi riscului pe tot parcursul vieţii de endocardită infecţioasă. Potenţialul de infecţie apare în contextul leziunilor cardiace structurale care generează flux sanguin turbulent. Bacteremia tranzitorie permite colonizarea reţelei de fibrină/trombocite pe suprafaţa endocardică sau protetică, sechestrând parţial organismele de apărarea gazdei. Defectele nereparate cu cel mai mare risc includ leziuni cu viteză mare, cum ar fi defectele septului ventricular (VSD) şi valvele stenotice sau regurgitante pe partea stângă. Endocardita infecţioasă este rară în leziunile de joasă presiune, cum ar fi stenoza pulmonară valvară uşoară sau în defectul septal atrial secundum. După repararea chirurgicală completă, riscul de endocardită poate fi redus semnificativ, neschimbat sau crescut datorită plasării unei valve sau conducte protetice. Un studiu de urmărire de 30 de ani a abordat riscul de endocardită infecţioasă după intervenţia chirurgicală pentru malformaţii cardiace congenitale.5 Cea mai mare incidenţă a fost găsită la pacienţii după repararea stenozei valvei aortice, 20,6% experimentând un episod de endocardită după 30 de ani. Nu au fost raportate cazuri după repararea canalului arterial permeabil, defectul septal atrial secund sau stenoza valvei pulmonare.

Un indice ridicat de suspiciune pentru prezenţa endocarditei infecţioase la adulţii cu boală cardiacă congenitală trebuie menţinut datorită manifestărilor clinice semnificativ variate. Pacienţii pot avea date microbiologice definitive sau pot prezenta manifestările clasice de febră, scădere în greutate, transpiraţii nocturne, hemoragii în aşchii, leziuni Janeway şi ganglioni Osler. Alţii pot pune provocări de diagnostic. Algoritmii care combină criteriile clinice cu ecocardiografia pot ajuta la evaluare.6,7 Ecocardiografia transtoracică poate evidenţia vegetaţii, abcese, dehiscenţă de valvă protetică nouă sau regurgitare valvară. Ecocardiografia transesofagiană are o sensibilitate mai mare pentru prezenţa vegetaţiilor şi poate contribui la acurateţea diagnosticului.7 Terapia cu antibiotice empirică este adesea iniţiată la pacientul cu afecţiuni acute, în timp ce datele microbiologice sunt în aşteptare.8 Terapia pentru infecţia activă sau presupusă cu agenţi patogeni bacterieni comuni este discutată în altă parte în text.

Pacienţii şi alţi furnizori de asistenţă medicală ar trebui să fie educaţi cu privire la scăderea riscului de endocardită infecţioasă prin utilizarea ghidurilor stabilite pentru profilaxia cu antibiotice înainte de a fi supuşi unor proceduri stomatologice, gastrointestinale sau genito-urinale.9 Într-un sondaj al pacienţilor adulţi din clinica congenitală, doar 68% au putut să-şi identifice propria afecţiune a inimii şi 79% au înţeles necesitatea procedurilor de profilaxie cu antibiotice. sunt adesea întrebaţi despre necesitatea închiderii unui mic defect de sept ventricular sau a canalului arterial permeabil pentru a reduce şansa de a dezvolta

endocardită. În epoca modernă a antibioticelor, corectarea chirurgicală sau transcateteră a unui mic nesemnificativ hemodinamic

Defectul septului ventricular sau canalul arterios permeabil cu intenţia principală de a reduce sau elimina riscul de endocardită bacteriană subacută (SBE) nu este recomandat.11

Derivare de la stânga la dreapta: principii generale

Pacienţii cu potenţial de recirculare intravasculară de la stânga la dreapta a sângelui arterial în circulaţia venoasă sistemică reprezintă provocări pentru furnizorii de servicii medicale din cauza riscului de supraîncărcare de volum şi a dezvoltării insuficienţei cardiace congestive. Aceste şunturi depind atât de prezenţa unui pasaj fizic între circulaţia arterială şi venoasă, cât şi de rezistenţa diferenţială la curgere în cadrul acestor circuite. Capacitatea şi rezistenţa la umplerea celei mai apropiate camere sau vas din aval faţă de şuntul existent este cel mai important factor determinant al direcţiei şi extinderii curgerii. Creşterea fluxului de şunt de la stânga la dreapta depinde de scăderea complianţei vasculare sau ventriculare sau de creşterea presiunii şi a rezistenţei vasculare sistemice crescute, aşa cum poate apărea în contextul îmbătrânirii, stresului, insuficienţei cardiace şi anumitor stări hipermetabolice. Scăderea şuntării poate rezulta din scăderea rezistenţei arteriale, aşa cum se întâmplă în sarcină, sepsis şi boli endocrinologice. Rezultatele pierderii acute de volum pot fi amestecate pe baza efectelor scăderii tensiunii arteriale (TA) versus rezistenţă vasculară sistemică crescută. Evaluarea manevării cronice este mai bine efectuată odată ce astfel de condiţii au fost corectate. Indiferent de natura şi amploarea şuntării intravasculare şi chiar şi în cazul şunturii predominante de la stânga la dreapta, potenţialul de trecere de la dreapta la stânga chiar şi a unei cantităţi minuscule de sânge la o anumită fază a ciclului cardiac există de obicei. Prin urmare, trebuie utilizate măsuri de precauţie, cum ar fi filtrarea intravenoasă pe cateter a particulelor sau a materialului gazos.

Cianoză

Cianoza este decolorarea albastru închis a pielii şi a membranelor mucoase cauzată de cantităţi crescute de hemoglobină redusă sau anormală în vasele de sânge cutanate. Patologia de bază, gradul de pigmentare a pielii, keratinizarea şi densitatea capilară pot influenţa gradul de cianoză. Cianoza poate fluctua din cauza modificărilor parametrilor hematologici, precum şi a modificărilor funcţiei cardiovasculare, pulmonare şi renale. Sechelele cianozei pe termen lung apar practic în toate sistemele de organe şi pot avea consecinţe profunde.

În general, cianoza evidentă clinic este observată la o saturaţie arterială de aproximativ 85%, deşi la pacienţii cu pigmentare întunecată a pielii, cianoza poate să nu fie recunoscută până la o saturaţie de oxigen considerabil mai scăzută. Cianoza cel mai frecvent întâlnită de medicul care îngrijeşte adulţii cu boală cardiacă congenitală este cauzată de şuntarea

intravasculară de la dreapta la stânga a sângelui venos sistemic în circulaţia arterială sistemică. Această situaţie depinde fie de obstrucţia fizică a fluxului sanguin pulmonar, fie de creşterea rezistenţei vasculare pulmonare. Creşterea rezistenţei vasculare pulmonare poate fi tranzitorie şi reactivă la stimuli secundari, inclusiv oxigen, acetilcolină, prostaglandine (PGE1), prostaciclină (PGI2) sau oxid nitric sau poate fi mai „fixată" cu creşterea musculară arteriolară, hiperplazie intimă şi scăderea numărului de artere intra-acinare care pot prezenta leziuni congenitale majore la adulţi cu leziuni congenitale adulte. leziuni neoperate, cum ar fi tetralogia Fallot şi variantele sale; anomalia lui Ebstein; şi pacienţii cu fiziologie de un singur ventricul, fie reparat, fie după o procedură paliativă. În plus, pacienţii cu leziuni de şunt stânga-dreapta nereparate pot prezenta cianoză secundară şuntării inversate în prezenţa rezistenţei crescute sau a sindromului Eisenmenger.13

Complicaţii majore ale organelor cianotice Modificări musculo-scheletice

Prezenţa clubbing-ului este un acompaniament semnificativ pentru cianoza centrală. Aceasta este o aplatizare a patului unghial, care determină pierderea unghiului normal de 160 de grade dintre baza unghiei şi pielea adiacentă.14 Clubbing-ul este o componentă a osteoartropatiei hipertrofice, un sindrom clinic care include şi periostoza şi umflarea articulaţiilor. Severitatea clubbingului variază în funcţie de gradul de cianoză şi, în cazul cianozei diferenţiale, se găseşte numai în regiunea cianotică. Constatările histologice asociate cu clubbing includ dilatarea şi îngroşarea pereţilor vasculari, o creştere a ţesutului conjunctiv asociat vaselor de sânge şi dezvoltarea de conexiuni arteriovenoase minuscule.14,15 În plus, se observă creşterea grosimii periostului împreună cu resorbţia osoasă crescută.

Modificări hematologice

Conţinutul de oxigen arterial la indivizii cianotici este menţinut prin modificări compensatorii ale concentraţiei hemoglobinei; 2,3, niveluri DPG; şi debitul cardiac. Producţia crescută de eritropoietină este declanşată de hipoxia tisulară, care produce o creştere a masei eritrocitelor şi a volumului sanguin. Aceasta îmbunătăţeşte capacitatea de transport a oxigenului prin creşterea hemoglobinei; totuşi, creşterile extreme ale hematocritului pot duce la simptome de hipervâscozitate.17 Sindroamele de hipervâscozitate se pot prezenta sub formă de dureri de cap, modificări vizuale, parestezii uşoare, oboseală sau simptomatologie musculo-scheletică.16 Deficienţa de fier din cauza deformabilităţii reduse a globulelor roşii microcitare contribuie, de asemenea, la creşterea vâscozităţii sanguine, afectând depozitarea suplimentară de oxi a ţesutului18. evidenţiată de o curbă de disociere a oxihemoglobinei mai deplasată spre dreapta.

Pacienţii cianotici pot fi împărţiţi în două categorii: eritrocitoză „compensată" şi „decompensată"19. Pacienţii „decompensaţi" au deficit de fier şi au hematocritul în continuă creştere, adesea datorită influenţelor episodice identificabile şi corectabile (deshidratare, creştere acută a şunturilor de la dreapta la stânga sau a rezistenţei pulmonare, insuficienţă cardiacă, infecţie sau evenimente ale sistemului nervos central). Aceşti pacienţi prezintă simptome de hipervâscozitate care necesită flebotomie care poate creşte şi mai mult

deficitul de ioni. Corectarea influenţei de bază este tratamentul primar. Flebotomia izovolumică este recomandată numai pentru simptomele de hipervâscozitate la pacienţii cu hematocrit mai mare de 65 gm/dL atunci când este hidratat adecvat şi după corectarea potenţialilor factori precipitanţi. Flebotomia nu este recomandată pentru o creştere izolată a hematocritului la pacienţii „compensaţi" fără simptome. Suplimentarea cu fier la pacienţii cianotici trebuie efectuată cu o monitorizare atentă pentru a preveni eritrocitoza de rebound şi hipervâscozitatea.

O tendinţă crescută de sângerare perioperatorie a fost recunoscută de mult timp la pacienţii cu boală cardiacă congenitală cianotică şi au fost raportate numeroase anomalii ale hemostazei la această populaţie. Acestea au inclus timp prelungit de protrombină, trombocitopenie, agregare trombocitară afectată şi supravieţuire scurtă a trombocitelor. La unii indivizi, problema poate fi agravată de deficienţa factorilor de coagulare dependenţi de vitamina K din cauza funcţiei hepatice alterate în contextul congestiei pasive secundare insuficienţei cardiace cronice. Utilizarea anticoagulantelor şi a agenţilor antiplachetari la pacientul cianotic a fost controversată; cu toate acestea, nu există date care să susţină riscul crescut de sângerare asociat cu anticoagularea pe termen lung. Anticoagularea cronică este de obicei prescrisă dacă sunt prezente alte indicaţii standard, cum ar fi fibrilaţia atrială sau o valvă cardiacă protetică mecanică.

Modificări renale

Anomaliile funcţiei renale sunt frecvent recunoscute la pacienţii cu boală cardiacă cianotică. Rezultatele analizei de urină care sugerează glomerulopatia au fost observate că apar la până la o treime dintr-o populaţie de adulţi cu boală cardiacă congenitală cianotică.20 Patologia renală asociată ia forma unei arhitecturi glomerulare alterate, incluzând scleroza glomerulară focală, congestie şi hipercelularitate mezangială, precum şi tulburări ale funcţiei renale. S-a demonstrat că pacienţii cu cianoză prezintă rate scăzute de filtrare glomerulară, proteinurie şi manipulare afectată a apei. Disfuncţia renală poate fi agravată de utilizarea terapiei diuretice pe termen lung sau de scăderea funcţiei ventriculare asociate. Se recomandă reducerea riscurilor concomitente pentru disfuncţia renală acută, cum ar fi asigurarea unei hidratări adecvate şi dozarea medicamentelor pe baza estimărilor ratei de filtrare glomerulară.

Guta a fost mult timp asociată cu boala cardiacă cianotică. S-a descoperit că pacienţii cianotici au niveluri serice crescute de acid uric din cauza scăderii excreţiei fracţionate de urat, mai degrabă decât a producţiei crescute. Pietrele de temelie ale managementului simptomatic al artritei gutoase acute la pacienţii cianotici includ utilizarea colchicinei (0,5 până la 0,6 mg po Q1 până la 2 ore) şi corticosteroizi (40 până la 60 mg PO QD). Agenţii antiinflamatori nesteroidieni nu sunt, în general, preferaţi ca agenţi de primă linie din cauza potenţialelor efecte dăunătoare asupra funcţiei renale. Terapia de întreţinere (alopurinol 100 mg PO o dată pe zi) poate fi necesară pentru episoadele recurente, deşi alopurinolul poate exacerba şi scăderea funcţiei renale.

Exerciţiul cardiopulmonar

Scăderea funcţiei ventriculare a fost descrisă la pacienţii cianotici cu persistenţă după reparare în unele grupuri, deşi cauzalitatea rămâne neclară.22 Factorii care contribuie includ vârsta la reparare, gradul de cianoză şi prezenţa supraîncărcării de presiune sau de volum. Mecanismele potenţiale ale disfuncţiei ventriculare secundare cianozei pot implica hipoxia miocardică cu cererea de oxigen care depăşeşte oferta, precum şi perfuzia coronariană alterată din cauza eritrocitozei, ducând la necroză şi fibroză miocardică.

S-a observat că pacienţii cianotici au dispnee crescută la efort, precum şi toleranţă scăzută la efort. S-a demonstrat că pacienţii cu fiziologie unic ventriculă au limitări semnificative ale efortului, determinate de scăderea timpului de efort, munca totală efectuată, ritmul cardiac de vârf, absorbţia maximă de oxigen şi saturaţia arterială în oxigen.23 La persoanele normale, cererea de oxigen şi producţia de CO2 sunt strâns corelate cu modificările circulatorii şi respiratorii în timpul efortului. Derivarea de la dreapta la stânga produce modificări atât în absorbţia de oxigen, cât şi în ventilaţie. În timpul efortului, pacienţii cianotici prezintă o scădere a absorbţiei de oxigen, precum şi o întârziere în stabilirea unei stări de echilibru. În plus, pacienţii cianotici prezintă o ventilaţie de efort mai mare decât pacienţii de control.24 Probabil, acest lucru apare ca urmare a creşterii concentraţiei pCO2 şi a ionilor de hidrogen în sistemul arterial sistemic de la şuntarea de la dreapta la stânga.

Efecte neurologice

O varietate de efecte neurologice sunt asociate cu prezenţa cianozei cronice din cauza leziunilor de şunt de la dreapta la stânga. Capacitatea fluxului sanguin de a ocoli circulaţia pulmonară duce la posibilitatea embolizării către circulaţia cerebrală a unor substanţe care ar fi putut fi filtrate în plămâni. Pacienţii cianotici sunt, prin urmare, expuşi riscului de abcese cerebrale din embolizare septică, precum şi de accidente vasculare cerebrale precipitate de migrarea trombului, aerului sau a particulelor străine.25 Medicul ar trebui să aibă un prag scăzut pentru obţinerea imagistică cerebrală în cadrul unui pacient cu febră, cefalee sau semne neurologice fixe şi localizate. Foarte important, diagnosticul diferenţial la un pacient cianotic cu simptome neurologice tranzitorii include atacuri ischemice tranzitorii şi infecţie, precum şi hipervâscozitate.

Boala cardiacă congenitală cianotică de lungă durată a fost asociată cu deficienţă intelectuală26, scăderea performanţei şcolare şi dificultăţi de adaptare socială, inclusiv persistenţa unui stil de viaţă dependent. Cu toate acestea, variabilele de confuzie în stabilirea efectului cianozei asupra funcţionării sociale şi intelectuale includ posibilele contribuţii ale chirurgiei cardiace şi stopului circulator, efectele psihologice ale bolilor cronice şi influenţele atitudinilor parentale şi ale societăţii având în vedere severitatea bolii. De-a lungul vieţii, fiecare răspuns potenţial pentru a limita şi înţelege aceste efecte ar trebui făcut pentru a susţine independenţa şi încrederea în sine.

Recomandări pentru managementul pacientului cianotic

Recunoaşterea şi corectarea oricăror situaţii secundare care pot provoca creşterea cianozei, indiferent de patologia congenitală subiacentă, este importantă. Infecţia, deshidratarea sau

eritrocitoza pot creşte cianoza. Alţi factori precipitanţi includ înrăutăţirea funcţiei ventriculare, modificări ischemice miocardice, insuficienţă valvulară atrioventriculară crescută, hipertensiune pulmonară crescută şi alterarea funcţiei renale sau hepatice. Este important să nu se recurgă în mod obişnuit la flebotomie pentru creşterea cianozei fără a căuta alte cauze corectabile. Anemia sau deficitul de fier pot provoca oboseală profundă şi agravarea simptomelor de hipervâscozitate. Pe lângă ameliorarea bolilor intercurente, terapia trebuie să se bazeze pe o înţelegere aprofundată a patologiei de bază care cauzează cianoza.

În general, ar trebui să se facă paşi pentru a creşte cantitatea de oxigen din sânge. Acest lucru poate fi realizat prin îmbunătăţirea capacităţii de transport a oxigenului prin creşterea hematocritului, prin administrarea de oxigen dacă saturaţia de oxigen este scăzută, îmbunătăţirea ventilaţiei dacă pCO2 este ridicat şi prin alegerea judicioasă a metodelor de optimizare a stării de volum. Perfuzia tisulară şi extracţia de oxigen ajută la determinarea conţinutului de oxigen al sângelui venos sistemic mixt. Anomaliile ambelor (de exemplu, scăderea perfuziei tisulare cu deshidratare profundă sau creşterea extracţiei de oxigen cu insuficienţă ventriculară sistemică) pot duce la scăderea conţinutului de oxigen al sângelui venos sistemic mixt. În cadrul şuntării intracardiace, aceste modificări pot explica creşteri acute sau cronice ale cianozei. Astfel, în funcţie de situaţia clinică, pacienţii pot avea nevoie fie de extindere a volumului, fie de diureză.

Creşterea fluxului sanguin pulmonar ar trebui să utilizeze metode de scădere a rezistenţei vasculare pulmonare. Măsurile adecvate pot include administrarea de oxigen; eliminarea acidozei; şi utilizarea unor vasomodulatori pulmonari specifici, cum ar fi oxidul nitric, bosentanul, sildenafilul sau prostanoizii.27 Utilizarea oxigenoterapiei la domiciliu a fost sugerată pentru a îmbunătăţi fluxul sanguin pulmonar la pacienţii cu boală vasculară pulmonară ireversibilă.28 Au fost efectuate numai studii deschise cu terapii care includ prostată, cicloinhală continuă, 29 şi 30 inhalare continuă. oxid.32

Cianoza poate fi diminuată prin îmbunătăţirea funcţiei ventriculare. Acest lucru se va întâmpla la optimizarea debitului cardiac înainte şi la îmbunătăţirea saturaţiei venoase mixte de O2. În plus, utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) chiar şi la pacienţii cu şunt intracardiac33 poate ajuta la maximizarea funcţiei ventriculare, în special în cazurile cu insuficienţă valvulară atrioventriculară în care reducerea postsarcină creşte debitul. La pacientul grav bolnav, utilizarea agenţilor IV, cum ar fi izoproterenolul, milrinona, dobutamina şi nitroprusiatul se poate dovedi eficace, deşi nu au fost studiate.

Apare îngrijorarea cu privire la capacitatea pacienţilor cianotici de a tolera reducerea presiunii parţiale a oxigenului produs în timpul zborurilor aeriene comerciale.35 Similar rezidenţilor nativi de mare altitudine, s-a demonstrat că pacienţii cu boală cardiacă cianotică congenitală au un răspuns ventilator scăzut la hipoxia acută. S-a demonstrat că aceasta revine la normal după o intervenţie chirurgicală de corectare a cianozei. Aceste date sugerează dificultăţi în adaptarea respiratorie acută la schimbările atmosferice care însoţesc zborul. Vă recomandăm reducerea la minimum a cianozei înainte de zbor dacă

călătoria este dorită sau necesară. Cererile metabolice şi stresul ar trebui reduse, cu utilizarea bagajelor şi asistenţa de transport coordonate cu sosirea devreme la aeroport. Se pun accent pe odihna, nutriţia şi hidratarea adecvate înainte de zbor şi în timpul transportului. Oxigenul suplimentar este furnizat la nivelurile de utilizare iniţială pentru a menţine saturaţiile de oxigen > 80%. Dacă saturaţiile de oxigen sunt sub 70% în ciuda oxigenului suplimentar, chiar şi modificările de scădere neaşteptate uşoare ar putea pune un pacient în pericol şi călătoria cu avionul nu ar fi recomandată.

Sarcina

Problemele de reproducere reprezintă o preocupare majoră pentru populaţia în creştere de femei tinere cu boli cardiace congenitale corectate sau paliate. Naşterea de succes consiliată şi planificată pentru femei şi bărbaţi cu boli cardiace congenitale este în prezent regula, cu excepţii limitate, aşa cum se discută mai târziu. În consilierea acestor pacienţi, cardiologul trebuie să fie familiarizat atât cu fiziologia leziunilor cardiace existente în stare gravidă, cât şi cu ghidurile contemporane pentru screeningul genetic al defectelor cardiace. Îngrijirea optimă este oferită într-un centru cuprinzător de o echipă de specialişti, inclusiv cardiologi, obstetricieni cu risc ridicat, anestezologi, ecocardiografi fetali şi geneticieni.

Modificările hemodinamice care apar în timpul sarcinii pot avea consecinţe semnificative pentru pacienta cu boală cardiacă congenitală. Creşterea volumului de sânge, a volumului vascular cerebral şi a frecvenţei cardiace duc la creşterea debitului cardiac în perioada antepartum. Scăderea rezistenţei vasculare sistemice din cauza influenţelor hormonale poate duce la creşterea şunturii de la dreapta la stânga. Anemia fiziologică a sarcinii poate exacerba dificultăţile preexistente cu livrarea de oxigen tisular. Travaliul şi naşterea sunt însoţite de schimbări hemodinamice de la durere, contracţii uterine, efecte de anestezie şi sângerare.

Rezultatele sarcinii pentru femeile cu malformaţii cardiace congenitale specifice au fost detaliate într-un număr de rapoarte publicate.35-38 Cu toate acestea, majoritatea datelor existente privind riscurile şi succesul sarcinii în bolile congenitale ale inimii sunt anecdotice şi s-ar putea să se fi schimbat cu terapiile mai noi. Eforturile continue sunt îndreptate către dezvoltarea de instrumente pentru stratificarea riscului de complicaţii legate de sarcină la femeile cu defecte cardiace. Un studiu de cohortă retrospectiv a examinat 276 de sarcini la 221 de femei cu boli de inimă care au primit îngrijiri obstetricale la trei instituţii majore în perioada 1986-1994. Analiza multivariată a identificat cinci predictori independenţi ai evenimentelor cardiace materne.39 Aceştia au inclus (1) evenimente cardiace anterioare, (2) aritmie anterioară, (3) New York Heart Association (NYHA) clasa funcţională > II sau cianoză în timpul vizitei prenatale iniţiale, (4) obstrucţie cardiacă stângă şi (5) disfuncţie miocardică. Clasa NYHA maternă > II sau cianoza în timpul vizitei iniţiale au prezis independent complicaţiile neonatale, cum ar fi prematuritatea, sindromul de detresă respiratorie şi greutatea la naştere mică pentru vârsta gestaţională. În plus, o proporţie mai mare de sarcini care se termină cu avort spontan a fost găsită la mamele din fiecare dintre aceste două grupuri. Riscul peripartum aditiv a fost observat în cazul disfuncţiei ventriculare subpulmonare materne, în analiza unei baze de date mari separate de sarcină

specifică inimii congenitale şi a unei evaluări similare la scară de risc.40 De remarcat, în niciuna dintre bazele de date menţionate anterior nu au fost înscrise în studiu pacienţi cu hipertensiune pulmonară severă. Cu toate acestea, majoritatea centrelor care îngrijesc pacienţii cu hipertensiune pulmonară fixă severă (primară sau secundară, cu sau fără şunt intracardiac) ar argumenta că astfel de pacienţi prezintă un risc matern prohibitiv de morbiditate şi mortalitate.41 Chiar şi în epoca actuală, mortalitatea maternă la pacienţii cu sindrom Eisenmenger se apropie de 36%.42

Recomandări pentru gestionarea pacientei gravide

Dacă este posibil, femeile cu boală cardiacă congenitală aflate la vârsta fertilă trebuie să fie supuse unei evaluări preconcepţionale cuprinzătoare, inclusiv determinarea funcţiei ventriculare, evaluarea obstrucţiei inimii stângi, examinarea şunturilor de la dreapta la stânga şi revizuirea aritmiilor. Analiza medicamentelor actuale ar trebui să le identifice pe cele contraindicate în timpul sarcinii, cu o atenţie deosebită warfarinei şi inhibitorilor ECA. Consilierea genetică, inclusiv examinarea cariotipului sau hibridizarea fluorescentă in situ pentru microdeleţia cromozomului 22 ar trebui oferită pacienţilor cu boală cardiacă congenitală, nu numai celor cu defecte ereditare identificate. Pacienţii sunt informaţi că ecocardiografia fetală cardiacă la 16 până la 20 de săptămâni de gestaţie poate permite identificarea precoce a potenţialelor malformaţii cardiace fetale.

Pe parcursul sarcinii, pacientele trebuie urmărite la intervale regulate. În practica noastră, evaluăm pacientele cel puţin o dată în fiecare trimestru de sarcină. Cauzele creşterii cianozei trebuie investigate şi insuficienţa cardiacă trebuie tratată prompt. Strategiile care pot fi utilizate în timpul travaliului şi naşterii, dacă este necesar, includ utilizarea anesteziei epidurale precoce pentru a controla durerea şi pentru a evita modificări majore ale rezistenţei vasculare sistemice, furnizarea de oxigen suplimentar, scurtarea celei de-a doua etape a travaliului şi utilizarea tehnicilor concepute pentru a reduce schimbările de volum. Necesitatea monitorizării cardiace şi/sau a cateterelor de arteră pulmonară trebuie evaluată în funcţie de caz. Vigilenţa trebuie sporită în primele 48 de ore (şi uneori până la câteva săptămâni) postpartum, cu o atenţie deosebită la gestionarea lichidelor, starea hemodinamică, rezistenţa vasculară pulmonară şi potenţialul de tromboembolism. Utilizarea terapiei anticoagulante pentru prevenirea complicaţiilor trombotice în al treilea trimestru şi postpartum la pacienţii cu şunturi de la dreapta la stânga este controversată. Ghidurile Asociaţiei Americane de Inimă nu recomandă profilaxia endocarditei pentru naşterile vaginale necomplicate sau operaţia cezariană, deşi multe centre se abat de la acest ghid în practică.9

Chirurgie noncardiacă

Cardiologul primar este adesea solicitat să asiste în gestionarea adulţilor cu boală cardiacă congenitală supuşi unei intervenţii chirurgicale noncardiace. Recomandările trebuie să fie individualizate pentru anumite pacienţi şi operaţii. Un studiu de cohortă retrospectiv a examinat morbiditatea şi mortalitatea perioperatorie pentru 276 de adulţi şi copii cu boală cardiacă congenitală supuşi unor proceduri chirurgicale noncardiace.43 Factorii de risc

majori asociaţi cu complicaţiile au inclus prezenţa cianozei, insuficienţa cardiacă congestivă şi starea generală de sănătate precară. Procedurile chirurgicale noncardiace la pacienţii cu sindrom Eisenmenger sunt asociate cu risc crescut de complicaţii.44

Recomandări

Cardiologul primar ar trebui să asiste în mod activ în deciziile de management perioperator. Regimurile de inducţie anestezică trebuie alese în ceea ce priveşte efectele lor de menţinere a saturaţiei în oxigen, precum şi pentru stabilitatea hemodinamică.45,46 Principiile de bază ale managementului operativ pentru pacienţii cu şunturi includ evitarea creşterilor sau scăderilor acute ale rezistenţei vasculare sistemice, care pot avea efecte importante asupra fluxului de şunturi şi perfuziei sistemice. Se impune o vigilenţă deosebită pentru a evita tromboza venoasă profundă şi embolismul paradoxal - toate dispozitivele IV ar trebui să includă filtre pentru a preveni introducerea de aer sau particule. Sedarea preoperatorie adecvată, precum şi controlul durerii postoperatorii, ar trebui să utilizeze agenţi care nu scad rezistenţa venoasă sistemică. Deoarece hipovolemia va creşte şuntarea şi va scădea saturaţiile arteriale de oxigen, pacienţii ar trebui monitorizaţi cu atenţie pentru variaţiile posturale ale TA care au ca rezultat creşterea cianozei. Trebuie acordată o atenţie scrupuloasă controlului pierderii de sânge şi monitorizării hematocritului postoperator.46 Antibioticele trebuie administrate conform ghidurilor Asociaţiei Americane de Inimă pentru profilaxia SBE (vezi capitolul 44).9 Ar trebui să se acorde atenţie observării peste noapte în instituţiile de terapie intensivă pentru toate procedurile, cu excepţia celor minore. Procedurile care implică potenţialele de modificări marcate ale fluxului sanguin pulmonar relativ ar trebui efectuate în centre cu experienţă în vasodilatatoare pulmonare acute IV şi inhalatorii şi acces facil la suport de oxigenare extracorporeală cu membrană, dispozitive de asistenţă ventriculară şi transplant de organe.

Aritmie

Adulţii cu boală cardiacă congenitală prezintă un risc crescut de aritmii atât atriale, cât şi ventriculare din cauza încărcării volumice de lungă durată, a postsarcinii crescute, a cicatricilor chirurgicale multiple şi a ventriculilor miopati. Problemele aritmiilor asociate cu defectele septale atriale şi tetralogia reparată a lui Fallot sunt abordate mai târziu în acest capitol. Au fost sugerate diverse strategii de evaluare a riscului pentru a identifica pacienţii cu ACHD cu risc de tahiaritmii acute şi moarte subită. Stimularea ventriculară programată (VSTIM) la un grup selectat de pacienţi cu boli cardiace congenitale a fost utilizată pentru a identifica un subgrup cu risc scăzut şi crescut de evenimente aritmice grave.47 Studiile VSTIM au fost efectuate pe 140 de pacienţi cu CHD cu indicaţii inclusiv tahicardie ventriculară spontană sau simptome de aritmie; 38% dintre aceste studii au fost denumite „pozitive” din cauza inducerii tahicardiei ventriculare susţinute sau nesusţinute. Prin analiză multivariată, studiile VSTIM pozitive în această populaţie au fost asociate cu o mortalitate crescută de şase ori şi un risc crescut de trei ori de aritmie bruscă. Cu toate acestea, 33% dintre pacienţii cu tahicardie ventriculară documentată anterior au avut rezultate fals negative la teste, limitând astfel capacitatea de a prezice rezultatul la pacienţii fără aritmii inductibile în timpul unui studiu VSTIM.

Strategiile de management includ medicamente antiaritmice, ablaţie cu radiofrecvenţă transcateter, manevre chirurgicale şi monitorizare cu stimulator cardiac sau telemetrie implantabilă pentru dezvoltarea proaritmiei, efecte inotrope negative sau bradicardie simptomatică care necesită plasarea stimulatorului cardiac. Ablaţia cu cateter cu radiofrecvenţă a fost utilizată cu succes pentru controlul aritmiilor cu boală cardiacă congenitală şi poate oferi ani de libertate de la utilizarea medicamentelor antiaritmice la pacienţi selectaţi.48 În mod similar, procedurile Maze pe partea dreaptă sau stângă au fost eficiente în reducerea incidenţei tahiaritmiilor atriale dacă sunt efectuate la momentul intervenţiei chirurgicale cardiace, la intervenţii chirurgicale preventive sau la indicaţii pentru repararea cardiacă, patricială sau ventriculară. site-uri unice sau multiple, pentru a diminua aritmia şi pentru a îmbunătăţi funcţia atrială sau ventriculară necesită studii suplimentare.

Exerciţii şi participare la atletism

Supravieţuitorii adulţi ai bolilor cardiace congenitale ridică frecvent întrebări cu privire la limitările sau beneficiile exerciţiilor fizice, sau ambele. Un sondaj al adulţilor la o clinică terţiară de referinţă pentru boli cardiace congenitale a demonstrat o confuzie considerabilă a pacientului cu privire la nivelul adecvat de exerciţiu pentru leziunile cardiace existente.50 Toleranţa la efort şi răspunsurile cardiorespiratorii la efort au fost studiate la trei grupuri de pacienţi adulţi înscrişi în al doilea studiu de istorie naturală a malformaţiilor cardiace congenitale. pacienţi cu stenoză pulmonară, defect septal ventricular sau, respectiv, stenoză aortică. Mai multe studii au examinat efectele reparării chirurgicale a unor defecte cardiace selectate asupra capacităţii de efort cardiopulmonar. Adulţii cu defect septal atrial nerestrictiv au demonstrat o capacitate de efort cardiopulmonară preoperatorie redusă semnificativ52. La urmărirea postoperatorie precoce (4 luni), a fost prezentă o uşoară îmbunătăţire cu revenirea completă la toleranţa normală la 10 ani postoperator. Capacitatea funcţională de efort după închiderea septului atrial este invers corelată cu vârsta la operaţie.53 Pacienţii cu anomalie Ebstein a valvei tricuspidiene au o scădere a toleranţei la efort, care se ameliorează după repararea definitivă.54 Pacienţii care au suferit operaţie Fontan pentru atrezie tricuspidă sau ventricul unic au o sarcină de lucru maximă şi maximă oxigenă considerabil mai mică decât cea normală. voluntari, în ciuda prezentării clinice ca clasa funcţională I sau II NYHA.55 Până în prezent, adulţii cu boli cardiace congenitale rămân o paradigmă pentru multitudinea de comorbidităţi care se combină pentru a genera incapacitate funcţională.24

Studiile de pregătire fizică la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă au demonstrat că exerciţiul fizic supravegheat poate produce un consum maxim de oxigen, îmbunătăţi debitul cardiac, scădea frecvenţa cardiacă în repaus, creşte fluxul sanguin al muşchilor scheletici, întârzie acumularea de lactat în timpul efortului şi îmbunătăţeşte starea de bine. deci scade munca miocardică şi creşte capacitatea funcţională. S-a dovedit că antrenamentul postoperator aduce beneficii copiilor după o intervenţie chirurgicală pentru boli cardiace congenitale prin îmbunătăţirea nivelului lor de fitness.57,58 Cu toate acestea,

siguranţa şi utilitatea programelor de reabilitare a exerciţiilor fizice pentru adulţii cu boli cardiace congenitale nu sunt cunoscute.

Recomandările de participare sportivă a adulţilor cu boli cardiace congenitale sunt în evoluţie. Ghidurile restrictive conservatoare pot fi extrapolate din declaraţia de consens al Colegiului American de Cardiologie.59 Exerciţiul intens este cel mai restricţionat la adulţii cu boli atunci când experienţa a sugerat un potenţial catastrofal la efort. Acestea includ obstrucţie sistemică severă a fluxului ventricular, hipertensiune pulmonară severă (cu TA artera pulmonară aproape sistemică), dilatarea rădăcinii aortice > 4,0 până la 4,5 cm, o singură arteră coronară sau obstrucţie coronariană fixă, aritmie ventriculară susţinută sau indusă de efort, insuficienţă ventriculară sistemică sau pulmonară sau saturaţie <70%. Practic, în toate celelalte cazuri, având în vedere variaţia individuală marcată, recomandăm reproducerea nivelului dorit de efort intens sub monitorizare fiziologică. Aceasta ar trebui să includă măsurarea saturaţiei transcutanate de oxigen; VO2 max; pragul anaerob; VE/VCO2; durata exerciţiului şi observarea pentru evidenţă electrocardiografică de aritmie sau ischemie; şi evaluarea ecocardiografică a gradientului transvalvar, a funcţiei ventriculare şi a presiunii arterei pulmonare. Riscurile şi obiectivele participării la sport sunt apoi discutate deschis cu pacienţii şi membrii familiei.

Transplantul

Transplantul cardiac pentru boala cardiacă congenitală este oferit pentru indicaţii, inclusiv (1) anatomie cardiacă nativă care nu poate fi reparată sau atenuată şi (2) disfuncţie ventriculară severă după încercarea de reparare.60-62 Pacienţii trimişi pentru luarea în considerare a transplantului cardiac beneficiază de managementul comun între specialiştii adulţi în boli cardiace congenitale şi echipa de transplant cardiac. În unele cazuri, este posibil să se evite transplantul după optimizarea terapiei medicale sau intervenţionale sau ambele. Pacienţii consideraţi a fi candidaţi adecvaţi pentru transplant includ pe cei cu (1) scăderea progresivă a funcţiei ventriculare în ciuda tratamentului medical în curs, (2) cerinţa de suport inotrop IV, (3) aritmii maligne care nu răspund la tratamentul medical standard sau electrofiziologic, inclusiv încercarea de ablaţie transcateter sau plasarea unui defibrilator cardioverter implantabil automat şi pacienţii cu complicaţii unice ale transplantului cardiac. cu ACHD includ riscul de sângerare după reoperaţie, aderenţa structurilor la stern la pacienţii cu intervenţii chirurgicale anterioare, dificultăţi tehnice generate de anatomia complexă şi sensibilizarea primitorului la antigenele MHC din transfuzii de sânge anterioare multiple, care au ca rezultat rate mai mari de respingere a grefei.60,63.

Hipertensiunea pulmonară preoperatorie prezintă un risc semnificativ de insuficienţă cardiacă dreaptă şi mortalitate post-transplant.64 Într-o epocă înainte de utilizarea pe scară largă a vasodilatatoarelor pulmonare inhalatorii sau intravenoase eficace, antagoniştilor endotelinei orali şi inhibitorilor fosfodiesterazei şi suportul ventricular drept (RV), pacienţii cu rezistenţă vasculară pulmonară iniţială > 2,5 unităţi de lemn comparabile cu > 1400 dynes-sec-cm-5) s-a dovedit a avea o rată a mortalităţii la 3 luni de 17,9%, comparativ cu 6,9% la pacienţii cu rezistenţe mai mici de 2,5. Toţi pacienţii supuşi evaluării pretransplant

ar trebui să fie supuși evaluării presiunii pulmonare cu testul vasodilatator pulmonar dacă sunt diagnosticate presiuni crescute. repararea cardiacă a fost efectuată cu succes la pacienţii cu hipertensiune pulmonară terminală secundară sindromului Eisenmenger; iar recuperarea funcţiei afectate a VD a fost demonstrată după transplant.68 Consideraţiile privind transplantul inimă/plămân sunt în general rezervate pacienţilor cu rezistenţă vasculară pulmonară crescută, așa cum s-a subliniat mai devreme, în plus față de disfuncţia ventriculară stângă sau anatomia intracardiacă complexă.

GHID PENTRU MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU LEZIUNI CARDIACĂ CONGENITALE SPECIFICE

Defecte septale atriale

Defectele septale atriale sunt defecte congenitale care permit comunicarea între atriul stâng și cel drept (Fig. 42-1). Defectele septale atriale sunt de obicei clasificate ca de tip secundum (2-ASD), ostium-primum (1-ASD), sinus venos și sinus coronarian. 2-ASD-urile cuprind aproximativ 10% din toate malformaţiile cardiace congenitale izolate și mai mult de 75% din toate ASD-urile.69 Din punct de vedere embriologic, defectul pare să provină din dezvoltarea anormală a septului primum, ducând la incapacitatea de acoperire a fosei ovale. 1-ASD sunt o formă de defect al pernei endocardice asociată aproape întotdeauna cu anomalii de formare a valvei atrioventriculare (în forma sa cea mai benignă „despicătură” foiţă anterioară a valvei mitrale). Defectele sinusului venos sunt localizate la intrarea venei cave superioare în atriul drept și sunt frecvent asociate cu drenaj venos pulmonar superior drept „anomal” către joncţiunea SVC-atrială dreaptă. Acestea cuprind 10% din toate defectele septale atriale și, în comparaţie cu alte TSA, TSA de tip sinus venos sunt asociate mai frecvent cu creșterea rezistenţei vasculare pulmonare dacă nu sunt tratate. Cel mai puţin frecvent tip de TSA este sinusul coronar „neacoperit”, care are ca rezultat o conexiune între sinusul coronar și atriul stâng.

Figura 42-1 Fiziologia ASD. Șuntarea intracardiacă este guvernată de rezistenţa relativă la umplerea ventriculară. Cu excepţia cazului în care funcţia RV este compromisă, fluxul este de la stânga la dreapta cu mărirea camerelor din partea dreaptă. Ao, aorta; IVC, vena cavă inferioară; LA, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; PA, artera pulmonară; PV, venă pulmonară; RA, atriul drept; RV, ventricul drept; SVC, vena cavă superioară.

Din punct de vedere fiziologic, direcţia și cantitatea de șuntare într-un ASD depind de dimensiunea ASD, de complianţa camerei respective din partea dreaptă și stângă și de rezistenţa vaselor arteriale din aval. În mod normal, parametrii fiziologici sunt astfel încât fluxul de șunt este de la stânga la dreapta. În timp, manevra de la stânga la dreapta are ca rezultat supraîncărcarea volumului și, în cele din urmă, dilatarea camerelor din partea dreaptă. Ne bazăm în primul rând pe confirmarea fiziologică a încărcării excesive a volumului VD prin ecocardiografie, mai degrabă decât documentaţia bazată pe cateterism

primar a şunturilor semnificative (flux pulmonar/sistemic > 1,5) ca dovadă a unui şunt „semnificativ" hemodinamic, deşi superioritatea acestei evaluări în prezicerea morbidităţii clinice nu este dovedită. Nu efectuăm cateterizare „de rutină" la pacienţii cu TSA pentru determinarea şunturilor intracardiace. Ecocardiografia transesofagiană sau RMN, sau ambele, sunt utile pentru a defini în continuare locaţia şi dimensiunea defectului, dimensiunile camerei din partea dreaptă şi anomaliile asociate, cum ar fi drenajul venos pulmonar anormal.

Şunturile mari (Qp:Qs > 1,5 până la 2,0) cresc riscul de dispnee; insuficienţă congestivă; aritmii atriale; şi, mai rar, hipertensiune pulmonară sau embolizare paradoxală. O creştere a şunturilor poate apărea odată cu creşterea vârstei pacientului din cauza scăderii complianţei ventriculare stângi asociate cu îmbătrânirea, hipertensiunea sistemică, diabetul zaharat, obezitatea şi boala cardiacă ischemică. Toate influenţele secundare asupra şuntării ar trebui să fie minimizate din punct de vedere medical înainte de a evalua importanţa unui TSA. Profilaxia endocarditei nu este recomandată pentru 2-ASD izolate. Deşi sarcina este bine tolerată la pacienţii cu 2-ASD şi chiar un grad moderat de şunt intracardiac, rămâne controversă cu privire la necesitatea închiderii teoretic a unor astfel de defecte înainte de naştere pentru a scădea riscul rar de embolizare paradoxală prin acest defect. Nu recomandăm închiderea ASD fără indicaţie hemodinamică.

Deşi oarecum controversaţi, pacienţii simptomatici cu şunturi mari stânga-dreapta par să aibă simptomatologie şi aritmii atriale scăzute şi longevitate îmbunătăţită cu închiderea ASD.70,71 Deşi plasturele chirurgical sau închiderea suturii primare (cu sau fără) a ASD rămâne una dintre cele mai sigure şi mai eficiente proceduri chirurgicale ale minitracotomiei cardiace semnificative pentru adulţi. Vârsta în creştere (cu comorbidităţi medicale) şi prezenţa hipertensiunii pulmonare sunt factori de risc independenţi pentru creşterea mortalităţii chirurgicale. Succesul chirurgical este în general uniform, dar poate fi însoţit de şunturi minore, dar persistente, detectabile la mai mult de 7% până la 8% dintre pacienţii trataţi chirurgical prin ecocardiografie.72 Incidenţa complicaţiilor neuropsihiatrice majore sau minore după bypass cardiopulmonar la această populaţie a concentrat atenţia asupra tehnicilor de închidere transcateter.

În 1959, Hufnagel şi Gillespie au fost primii care au implantat un dispozitiv sau un buton de plastic pe septul atrial (prin toracotomie) pentru a realiza închiderea ASD.73 Prima utilizare intracardiacă a unui dispozitiv cu umbrelă dublă a fost lansată de King şi Mills în 1974.74 Designul dispozitivului a fost rafinat de către Rashkin şi modificat într-un singur disc. pentru a deveni un dublu disc mai flexibil.75 Lock şi colegii76 au modificat configuraţia firului pentru a permite îmbinări arcuite pe braţele dispozitivului, formând prima dintre varietăţile moderne de dispozitive de închidere „cochilă". Modificările ulterioare ale dispozitivului (CardioSEAL-STARFlex, NMT Medical, Boston) au încorporat modificări în aliajul de braţ al dispozitivului (MP35N) pentru a permite compatibilitatea RMN, adăugând un al doilea arc la fiecare braţ (pentru a reduce şi a deplasa stresul cardiac mediat de dispozitiv şi pentru a coborî profilul dispozitivului) şi pentru a plasa braţele cu microarcuri de nitinol într-o interconectare centrală, pentru a permite ajustarea maximă a braţului la

braţ, pentru a permite ajustarea maximă a braţului la braţ. precum şi crearea de dispozitive cu potenţial bioabsorbabil (Biostar, NMT Medical, Boston). Cu toate acestea, dispozitivele cu umbrelă dublă nu au primit. Aprobarea Food and Drug Administration (FDA) pentru implantare pentru a închide defectele septale atriale şi, prin urmare, sunt utilizate în mod obişnuit numai pentru ASD de tip secundum (2) de dimensiuni mici până la moderate (<12 până la 14 mm), în mod neetichetat, după o discuţie specifică pacient-medic. Diferite tipuri de dispozitive de închidere intracardiacă implantate în prezent sunt prezentate în Figura 42-2.

Singurul dispozitiv aprobat de FDA pentru închiderea cateterului pentru 2-ASD (pentru toate grupele de vârstă, inclusiv pediatrie) este dispozitivul Amplatzer Septal Occluder (ASO) (AGA Medical Corp, Golden Valley, Minn). Acest dispozitiv este construit dintr-o plasă de sârmă de nitinol de 0,004 până la 0,0075, ţesut strâns în două discuri plate (discul LA mai mare decât discul RA), cu o talie de conectare de 3 până la 4 mm care separă cele două discuri (cu trei plasturi de poliester Dacron cusute în discuri şi respectiv talia de conectare) pentru a creşte „trombogenitatea". Plasa de sârmă poate fi întinsă pentru a forma o singură configuraţie de sârmă (permiţând transportul în cadrul unui sistem de livrare a cateterului de ghidare), deşi forma originală este reformată la desfăşurare datorită proprietăţilor de memorie ale nitinolului. Conform cerinţelor FDA, operatorii trebuie să fie supravegheaţi la propriile instituţii înainte de a obține statutul de implantator independent.

Pentru închiderea potențială a 2-ASD cu toate dispozitivele de închidere aprobate şi de investigare, septul atrial poate fi traversat cu uşurinţă din accesul venos femural (ocazional, poate fi utilizat accesul venos jugular intern sau hepatic). Amplasarea

A B

Figura 42-2 Dispozitive de închidere intracardiacă implantate în prezent. A, CardioSEAL-STARFlex (Nitinol Medical Technologies, Boston). B, CardioSEAL (Nitinol Medical Technologies, Boston). C, Amplatzer PFO Occluder (AGA Medical, Golden Valley, Minn). D, Helex ocluder (WL Gore and Associates, Inc., Flagstaff, Ariz). E, PFO-Star (CARDIA, Burnsville, Minn). F, Îngerul Păzitor (Corporaţia Microvena, Lacul Ursului Alb, Minn). G, Sideris Buttoned Device (Dispozitive medicale personalizate, Amarillo, Texas). H, Apăsaţi Dispozitiv (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, Minn).

G H

a unei mantale de ghidare de calibru mare permite extrudarea precisă a dispozitivelor expandabile compactate în locaţia dorită (Fig. 42-3). Majoritatea dispozitivelor de închidere a septului sunt proiectate ca structuri opuse blocate sau ataşabile care se angajează în marginea ţesutului care înconjoară o gaură centrală din peretele inimii. Utilizarea de rutină a ecocardiografiei transesofagiene a fost susţinută de utilizarea din ce în ce mai mare a ecocardiografiei intracardiace (ICE) şi ambele ajută foarte mult la plasarea adecvată a braţului dispozitivului şi succesul la închiderea defectului.77

Experienţa clinică este cea mai mare cu dispozitivele ASO, deşi în centrele de expertiză adecvate, rezultatele par similare cu diferite implanturi, inclusiv CardioSEAL off-label.

Figura 42-3 Tehnica de desfăşurare transcateter a ocluderului Clamshell pentru închiderea defectului septal atrial de tip secundum.

și dispozitivele de investigare HELEX Septal Occluder (Gore Medical Products, WL Gore & Associates, Inc., Flagstaff, Ariz). mai puțin frecvente.81,82 Un regim medical tipic postimplantare include aspirină 325 mg pe zi timp de cel puțin 6 luni cu clopidogrel concomitent și 75 mg pe zi timp de 2 până la 3 luni, deși datele care susțin astfel de recomandări rămân teoretice. Măsurile de precauție cu antibiotice în jurul lucrărilor dentare sau „procedurile murdare" sunt recomandate pentru cel puțin 6 luni sau până când nu este recunoscută nicio șuntare reziduală de contrast cu bule la ecocardiografia transtoracică.

Recomandări

Recomandăm închiderea TSA în prezența evidenței ecocardiografice de încărcare a volumului VD (în general corelată cu Qp/Qs > 1,5) care nu poate fi explicată prin patologia intracardiacă concomitentă concomitentă (de exemplu, regurgitare pulmonară, insuficiență tricuspidiană sau întoarcere venoasă pulmonară anormală). Nu măsurăm în mod obișnuit Qp/Qs ca un factor determinant pentru închiderea ASD. Opțiunile chirurgicale sunt printre cele mai de succes dintre procedurile chirurgicale cardiace moderne, dar încă poartă morbiditatea asociată. 2-ASD cu dimensiunea de întindere < 36 mm (deși, în mod obișnuit, dimensiunea de întindere < 32 mm) sunt cele mai susceptibile de închiderea dispozitivului transcateter, deși pot rămâne disfuncția diastolică semnificativă și tendința de reținere a volumului. Cea mai mare experiență la nivel mondial este cu dispozitivul Amplatzer ASO cu autocentrare pentru 2-ASD moderate până la mari. Acesta a devenit un standard de îngrijire ca terapie. Alergia la nichel, tromboza dispozitivului și interacțiunea dispozitiv-cardiacă (după cum este evidențiată de potențialul de eroziune precoce și tardivă a dispozitivului și ca anomalii diastolice reziduale) evidențiază nevoia de dispozitive mai subtile, mai conforme și absorbabile, care vor fi probabil modelate de-a lungul motivului cu dublu umbrelă.

Patent Foramen Oval

Foramenul oval este o „valvă cu clapă" de comunicare între atriul drept și cel stâng, care în uter permite sângelui oxigenat din placentă să treacă de preferință spre partea stângă a inimii și să perfuzeze partea superioară a corpului. La scurt timp după naștere, rezistența vasculară pulmonară scade. În consecință, presiunea atrială stângă crește peste presiunea atrială dreaptă, rezultând închiderea funcțională a foramenului oval. La majoritatea pacienților, acest lucru duce la fibroză și cicatrici cu închiderea finală a comunicării „valvei cu lambou". Cu toate acestea, până la 25% din populație, închiderea permanentă nu are loc, rezultând un foramen oval permeabil (PFO). Prezența PFO a fost asociată cu accident vascular cerebral „idiopatic"/atac ischemic tranzitoriu, migrenă (în special cu aură), ortodeoxie platypnee și boala de decompresie. În ciuda utilizării continue foarte mediatizate ca tratament pentru AVC, închiderea terapeutică a PFO la pacienții cu AVC și presupus embolism paradoxal (PPE) rămâne controversată, deoarece cauzele și istoria naturală a acestor evenimente embolice sunt neclare. manevra de la dreapta la stânga, anevrismul septului atrial/septul atrial hipermobil) pentru a identifica pacienții cu risc crescut de recidivă nu sunt cunoscute, deși mai multe linii de dovezi sugerează că pacienții cu sept

atrial hipermobil pot fi expuși unui risc crescut.85 În încercarea de a genera cele mai semnificative date (pentru a ghida construirea unor studii controlate randomizate suficient de puternice) din serii diferite de tratamente medicale și rezultate diferite de tratament PFO și percutate. Închiderea, am ales să estimăm beneficiul relativ al închiderii dispozitivului transcateter comparativ cu terapia medicală prin revizuire sistematică și analiză grupată.87 Aceasta a sugerat că aproximativ două treimi din evenimentele tromboembolice recurente pot fi prevenite prin închiderea percutanată a PFO în comparație cu terapia medicală, ceea ce corespunde unei reduceri absolute de 4% a evenimentelor anuale. Aceste date au ajutat la stabilirea bazei pentru stabilirea unor studii randomizate controlate în curs de evaluare a rolului închiderii PFO în plus față de terapia medicală pe termen scurt față de cea mai bună terapie medicală prelungită ca tratament pentru adulții tineri cu embolizare presupusă paradoxală prin PFO.

Un număr de încercări de studii controlate randomizate (procesul PC, studiul PEPSI) au avut loc în ultimul deceniu, dar au eșuat în mare parte din cauza lipsei combinate de (1) munca în echipă neurolog-cardiolog-medic primar și coordonarea scopului și efortului; (2) definiția modernă precisă a rezultatului neurologic ischemic; (3) date pentru a genera ipoteze realiste și cerințe privind dimensiunea eșantionului; (4) motivația medicului de trimitere și a investigatorului de a înscrie toți pacienții candidați în îngrijire de specialitate randomizată; (5) sponsorizarea de către industrie a unui studiu de dimensiuni suficient de mari pentru a aborda în mod adecvat preocupările legate de putere; și (6) o mentalitate de „punct de vârf" conform căreia accidentul vascular cerebral asociat cu PFO este o boală adevărată și foarte morbidă, care necesită studiu și ameliorare. Acest mediu s-a schimbat radical, cu potențiala realizare a multor, dacă nu a tuturor, dintre limitările menționate anterior, creând scena pentru compararea actuală, randomizată, controlată a închiderii percutanate PFO și a altor terapii pentru persoanele afectate de CS. Cel mai mare astfel de studiu, CLOSURE-1, este un studiu controlat, randomizat, cu > 1600 de pacienți, în > 80 de centre participante (investigații principale de neurologi), care evaluează cardioSEAL-STARFlex versus cea mai bună terapie medicală strict controlată, suficient de puternic pentru a testa superioritatea închiderii PFO percutanate, comparativ cu o persoană cu terapie imagistică strologică similară cu evaluarea clinică. obiectivele ca rezultat primar. Un al doilea studiu, RESPECT, este un studiu de 300 de pacienți care compară ocluzia cu PFO Amplatzer PFO Occluder cu „cea mai bună terapie medicală" determinată de clinician, capabil să testeze echivalența închiderii PFO percutanate (estimarea studiului de apariție a obiectivului final < 1%) versus cea mai bună terapie medicală la persoanele cu „cel mai bun rezultat clinic simptomatologic primar", care evaluează clinic. (Procesul european „PC" a fost un precursor timpuriu al studiului RESPECT din SUA). Diferențele dintre cele două studii (proiecte de superioritate versus echivalență, numărul proiectat de pacienți necesari pentru înscriere, definiția intrării neurologice și criteriile de rezultat) probabil contrazice diferențele bazate pe industrie și investigatori în acceptarea subiacentă a (1) estimărilor individuale pe serii ale recurenței accidentului vascular cerebral/AIT, (2) cardiologilor versus evaluarea vasculară primară (neurologi și evaluatori) ca standard de evaluare a sănătății cerebrale (3) de definire a leziunii neurologice ischemice și (4) dorința de a fi un studiu concept pivot, mai degrabă decât o terapie echivalentă de susținere.

Având în vedere studiile menţionate anterior, susţinem cu fermitate următoarele măsuri:

Investigarea rapidă a pacienţilor cu AVC criptogen, inclusiv evaluarea promptă şi definirea anatomică a PFO. Recunoaşterea prezenţei PFO necesită urmărirea diagnosticului de către clinician, împreună cu instrumente de testare adecvate şi interpretare tehnică. Există o gamă largă de sensibilitate şi specificitate a testelor de diagnosticare disponibile în prezent pentru PFO. Deşi ecocardiografia transtoracică cu manevra Mueller (forţarea presiunii atriale drepte să încline septul atrial spre stânga) poate avea o sensibilitate şi specificitate ridicate pentru diagnosticul PFO în centre limitate, doar ecocardiografia transesofagiană sau intracardiacă oferă în prezent detalii naturale şi anatomice ale şunturii intracardiace, deşi probabil cu o sensibilitate mai mică în diagnostic. Prin urmare, deşi instituţiile individuale pot oferi diverse teste de „primă linie" pentru prezenţa şunturii intravasculare, recomandăm ecocardiografia transesofagiană pentru toţi pacienţii cu AVC criptogen şi suspectat de PFO.

Educarea pacientului cu privire la asocierea accidentului vascular cerebral criptogenic şi a PFO, cu accent pe recunoaşterea lipsei de date controlate randomizate care sugerează superioritatea oricărei terapii particulare, precum şi „factorii de risc" individuali pentru reapariţia simptomatologiei. Pacienţii trebuie consiliaţi că potenţialul necunoscut de tromboză venoasă sistemică sau embolizare persistă după închiderea percutanată a PFO dacă nu se utilizează terapia anticoagulantă.

Îndepărtarea sau reducerea tuturor riscurilor potenţiale procoagulante (de exemplu, traume, obezitate, inactivitate, contracepţie orală, consum de ţigări).

Înscrierea tuturor pacienţilor eligibili în studiile controlate randomizate care evaluează siguranţa şi eficacitatea braţelor de tratament. Deşi favorizăm potenţialul de răspuns pentru superioritate în studii pe baza celei mai riguroase analize a datelor, atât CLOSURE-1, cât şi RESPECT rămân opţiuni rezonabile de înscriere.

Închiderea PFO la pacienţii care nu sunt eligibili pentru înscrierea în studiu din cauza recurenţei accidentului vascular cerebral, în ciuda terapiei medicale conforme (potenţialul actual după eşecul utilizării warfarinei în conformitate cu regulile de exceptare a dispozitivelor umanitare FDA pentru ocluder cardioSEAL sau AGA PFO) sau cu incapacitatea de a respecta în siguranţă terapia medicală. Deşi favorizăm închiderea PFO percutanată, închiderea chirurgicală ar trebui să fie oferită ca o alternativă rezonabilă şi acceptată. Avem speranţa că evaluarea controlată randomizată a închiderii PFO percutanate versus chirurgicale va avea loc pe baza rezultatelor finalizării studiilor menţionate anterior.

Foramen oval patent şi hipoxemie

Supraîncărcarea cu presiune a atriului drept poate duce la şunturi patologice de la dreapta la stânga la pacienţii cu PFO. Aceasta poate însoţi alterarea cronică a umplerii laterale drepte sau a capacităţii (infarct RV, embolie pulmonară, anomalie Ebstein) sau scăderea tranzitorie a umplerii RV observată odată cu schimbarea din decubit dorsal în poziţie verticală (sindromul ortodeoxie-platypnee). Am închis PFO cu dispozitive cu umbrelă dublă

la mai mult de 100 de pacienţi cu infarct VD, anomalie Ebstein şi sindrom de ortodeoxie-platypnee.88 La toţi pacienţii cu anomalie Ebstein, cu excepţia a doi, închiderea cateterului a ameliorat cianoza şi simptomele şi a eliminat necesitatea operaţiei chirurgicale deschise (fig. 442). Beneficiile pe termen lung ale închiderii PFO la pacienţii cu anomalie Ebstein necesită studii suplimentare.

Foramen oval patentat şi migrenă

Recunoaşterea unei asocieri între sindromul migrenei cu aură (M+A) şi PFO pare să fi făcut „cercul complet" în ultimele 2 decenii. Preocupările iniţiale ale cardiologilor s-au concentrat în jurul precipitării postimplantare a evenimentelor migrenoase care „mimează" prezentarea neurologică originală la persoane după închiderea percutanată a PFO. Incidenţa adevărată nu a fost catalogată, dar a fost suficientă pentru a ridica suspiciuni separat pentru investigatorii care implantau diferite dispozitive de închidere. Efectele anesteziei generale, catecolaminele ambientale crescute, embolizarea metalică sub formă de particule şi embolizarea microagregatelor procoagulante au fost toate teoretizate ca fiind legate de apariţie.

Neurologii au suspectat de mult timp M+A ca un factor de risc pentru accident vascular cerebral la tineri, atât din motive clinice, cât şi fiziopatologice. Analiza bazei de date mari de accident vascular cerebral Lausanne a evidenţiat riscul aditiv al M+A în apariţia accidentului vascular cerebral ischemic, în special la tineri.89 Studii epidemiologice mai mici au sugerat că prevalenţa PFO la persoanele care suferă de M+A, indiferent de apariţia CS, a fost la fel de mare ca cea observată la tinerii cu CS fără potenţial de trecere M+A-leftică şi drept. factorii circulanţi neclari prin PFO la pacienţii cu aceste sindroame necesită o evaluare suplimentară.

În ciuda seriilor de cazuri care documentează efectele închiderii PFO la persoanele cu M+A,92,93, având în vedere preocupările concurente atât cu privire la precipitarea, cât şi la reducerea M+A la persoanele cu şi fără M+A care au primit terapie anterioară pentru PFO, în prezent, există puţine motive să ne aşteptăm la un anumit rezultat clinic de la orice tratament specific. Deşi este necesar un studiu etiologic şi epidemiologic de bază îmbunătăţit al acestui fenomen, precum şi un studiu al efectelor diferitelor regimuri de „protecţie" postimplantare antiplachetare şi anticoagulante utilizate în prezent, studii randomizate controlate placebo (procedura simulată) care compară închiderea PFO cu cardioSEAL-STARFlex + pe termen scurt la pacienţii cu cel mai bun tratament antiagregant plachetar cu migrenă rezistentă la migrenă.

Figura 42-4 Pasajul intracardiac de contrast prin foramenul oval, de la atriul drept la stânga, printr-un foramen oval permeabil (PFO), este observat la acest pacient cu sindrom ortodeoxie-platypnee. Camera este situată oblic anterior stâng cu angulaţie craniană, cu pacientul în decubit dorsal, cu capul spre partea de sus a paginii. În (A) se vede un fir care se

extinde vertical din partea inferioară (IVC) a angiogramei trecând prin atriul drept, septul atrial, atriul stâng şi extinzându-se spre vena pulmonară superioară stângă (colţul din dreapta sus). Pacientul, stare post toracotomie, nu a putut lucra, având în vedere saturaţia de oxigen aortică în repaus: decubit dorsal 100%, în picioare 82%. Un ocluder cu clapetă a fost implantat pe septul atrial, închizând PFO. Într-o angiografie atrială dreaptă (B) în proiecţie similară, markerii radioopaci evidenţiază cele mai distale capete ale fiecăruia dintre braţele dispozitivului (se văd 2 markeri de braţ superior de fiecare parte a septului, cu un singur marker atrial stâng inferior vizibil în această proiecţie), cu o opacitate centrală mai proeminentă în hub-ul dispozitivului, unde toate cele 8 braţe se conectează împreună. Fluxul de contrast este limitat de închiderea eficientă a PFO în atriul drept angiografic inferior şi proiectat spre stânga. După închiderea PFO, pacientul a revenit la lucru cu oximetrie cu degetul: în decubit dorsal 100%, în picioare 100%.

toms, sunt finalizate şi aşteaptă analize în Regatul Unit (MIST I, şi sunt în curs de desfăşurare în Statele Unite atât cu cardioSEAL-STARFlex, cât şi cu sistemul de închidere PFO Press (St Jude Medical, Inc., St. Paul, Minn) PFO (trialurile MIST II şi respectiv ESCAPE). Nu recomandăm în prezent închiderea PFO pentru persoanele cu sprijin ulterioar, deşi acestea, în contextul M+A, nu recomandăm în prezent încercări.

Recomandări

Decizia de a închide PFO asociate cu presupusa embolizare paradoxală este complicată de frecvenţa mare a PFO în populaţia normală (25%) şi de apariţia frecventă a accidentelor vasculare cerebrale idiopatice la populaţiile adulte. Doar studiile prospective randomizate vor aborda cu succes aceste probleme. În prezent, închiderea PFO transcateter este recomandată pentru (1) pacienţilor cu evenimente neurologice recurente în ciuda terapiei medicale compliante (Coumadin) sau pacienţilor cu o contraindicaţie absolută la anticoagulare, (2) PFO asociat cu platypneea ortodeoxiei (vezi Fig. 42-4) sau (3) în limitele studiului randomizat al migraţiei controlate sau criptogenei controlate.

Valva aortică biscuspidă

Valva aortică bicuspidă este cea mai frecventă malformaţie cardiacă congenitală la populaţia în vârstă, întâlnită la 1% până la 2% dintre adulţi (mai mari de 18 ani) şi poate fi asociată cu alte leziuni obstructive pe partea stângă, cum ar fi coarctaţia aortică. Dilatarea patologică progresivă a rădăcinii aortice, cu sau fără disecţie, poate fi observată chiar şi în absenţa gradientului obstructiv sau regurgitare. Stenoza valvei bicuspide este asociată cu (deşi nu depinde de) creşterea vârstei şi prezenţa bolii fibrocalcifice. Insuficienţa aortică apare la pacienţii mai tineri şi poate fi o leziune hemodinamică izolată, datorată endocarditei sau necrozei chistice mediale/dilataţiei rădăcinii aortice. Profilaxia endocarditei este recomandată tuturor adulţilor cu valve aortice bicuspide.

Deşi primul şi al doilea studiu de istorie naturală a malformaţiilor cardiace congenitale au subliniat cursul şi tratamentul bolii valvei aortice bicuspide în primul rând la sugari şi copii, istoria naturală a bolii valvei aortice bicuspide şi criteriile de intervenţie la pacientul mai în

vârstă sunt mai puţin bine definite. extrapolaţi din studiile de istorie naturală şi de intervenţie derivate de la adulţi cu stenoză calcificată dobândită.

Înlocuirea chirurgicală a valvei aortice este tratamentul de elecţie atunci când este necesară intervenţia chirurgicală a rădăcinii aortice. Preferinţa pentru autografa pulmonară mai detaliată faţă de poziţia aortică şi implantarea ulterioară a homografei în poziţia pulmonară (procedura „Ross") în comparaţie cu alternativele „standard" de homografă, ţesut sau valvă protetică a disfavorizat. Rezultate excelente pot fi obţinute cu toate abordările menţionate mai devreme, deşi fiecare procedură are propriile complicaţii imediate şi pe termen lung.

Acceptarea valvuloplastiei aortice cu balon (BAV) ca paliaţie pentru copiii cu stenoză aortică bicuspidiană este în contradicţie cu tratamentul pacienţilor vârstnici cu SA calcificată. Două rapoarte au subliniat utilitatea BAV la adulţi selecţionaţi tineri şi de vârstă intermediară cu valve aortice stenotice necalcificate.96,97 Pacienţii cu calcificare valvulară crescută au demonstrat o tendinţă către gradienţi mai mari atât înainte, cât şi după BAV şi scăderea supravieţuirii fără incidente în comparaţie cu pacienţii fără valve calcificate. Agravarea insuficienţei aortice mediată de balon, o sechele adverse rare ale BAV, nu a exclus potenţialul pentru o valvuloplastie chirurgicală cu succes ulterioară.

Recomandări

Descoperirile menţionate anterior susţin BAV pentru stenoza aortică bicuspidiană congenitală necalcificată la adulţii tineri şi de vârstă medie. Această procedură poate oferi o paliaţie eficientă şi poate prelungi intervalul până la intervenţia chirurgicală fără a creşte semnificativ morbiditatea cardiacă sau complicaţiile grave. Recunoaşterea imediată a complicaţiei neobişnuite a avulsiunii induse de balon a unei cuspide valvulare în timpul BAV permite o terapie chirurgicală eficientă şi în timp util. Opţiunile chirurgicale rămân acceptabile pentru pacientul simptomatic cu boală calcifică, boală necalcifică asociată cu rădăcina aortică mărită (>4,5 cm) sau mai mare sau egală cu regurgitarea valvulară moderată. Recomandăm o încercare de valvuloplastie cu balon pentru pacienţii simptomatici de 40 de ani şi mai tineri cu cel mult o valvă aortică bicuspidă uşor calcifiată, gradient > 60 mm Hg cu funcţie ventriculară păstrată sau gradient < 60 mm Hg cu disfuncţie ventriculară asociată. În ciuda tratamentului bolii valvulare, este necesară o evaluare vigilentă pe tot parcursul vieţii a sănătăţii aortei ascendente.

Stenoza pulmonara

Stenoza pulmonară (cel mai frecvent valvară, deşi pot apărea şi artera pulmonară ramificată şi obstrucţia subvalvulară) apare la > 10% dintre pacienţii cu boală cardiacă congenitală. Prezentările la adulţi pot varia de la lipsa simptomatologiei până la oboseală profundă şi dispnee, în funcţie de gradul de stenoză şi afectarea VD.

Primul şi al doilea studiu de istorie naturală a bolilor cardiace congenitale au condus la clasificarea gradului de stenoză în uşoară (presiune sistolica VD < 50 mm Hg), moderată (presiune sistolică VD 50 până la 100 mm Hg) sau sever (presiune VD sistolica < 50 mm Hg).

Figura 42-5 Tehnica valvuloplastiei pulmonare cu balon.

> 100 mm Hg).98 Având în vedere istoria naturală neclară a stenozei valvulare pulmonare la adulţi, criteriile pentru momentul şi natura intervenţiei au devenit dependente în mare parte de dezvoltarea simptomatologiei, extrapolarea din istoria naturală la copii şi scăderea riscului de intervenţie.

Deşi valvotomia chirurgicală deschisă a fost din punct de vedere istoric abordarea terapeutică iniţială, tratamentul actual de elecţie pentru pacienţii cu stenoză pulmonară valvară nedisplazică este valvuloplastia pulmonară cu balon (Fig. 42-5). Numeroase rapoarte cu un singur centru (fiecare cu 4 până la 53 de pacienţi) au demonstrat o reducere imediată similară a gradientului cu BPV la adulţii tineri şi de vârstă mijlocie, cu vârsta cuprinsă între 13 şi 55 de ani, utilizând tehnici standard cu balon simplu, Inoue sau dublu pentru a obţine un raport balon-anulus între 1,1 şi 1,4,99, interval de 1,6 ani până la următorii ani. şi, în comparaţie cu rezultatele la persoanele de vârstă pediatrică, a evidenţiat o incidenţă scăzută a morbidităţii periprocedurale şi a restenozei la adult. Spasmul infundibular compromiţător hemodinamic sau care necesită terapie este mai puţin frecvent şi nu a fost observat nici în experienţa noastră, nici în cea mai mare serie raportată, deşi au fost raportate cazuri individuale de tamponada pericardică tratată chirurgical, obstrucţie infundibulară severă, sepsis periprocedural şi edem pulmonar difuz postprocedural. Umflarea scurtă cu baloane cu dezumflare rapidă permit evitarea reducerilor prelungite ale debitului cardiac la vârstnici sau la cei cu debit scăzut la momentul iniţial. Regurgitarea pulmonară după BPV este de obicei uşoară, deşi studiul uniccentric sugerează un potenţial ridicat (40% din cohortă) pentru intervenţia chirurgicală a valvei la o urmărire târzie (30 de ani).100

Recomandări

Având în vedere morbiditatea scăzută însoţitoare a BPV, efectuăm această procedură pentru orice pacient adult cu gradient > 40 mm Hg şi funcţie VD normală (gradient mai mic dacă debitul cardiac este redus, funcţia sistolica VD apare subnormală sau presiunea diastolică finală VD este > 12 mm Hg), fie la individul cu PS valvară neoperată, fie cu VPS recurent după tratament chirurgical iniţial. Urmărirea pe termen lung pentru efectele potenţiale ale regurgitării pulmonare asupra funcţiei VD este justificată.

Coarctaţie aortică

Coartaţia aortică (CoA), de obicei o îngustare a aortei descendente la locul de inserţie a canalului arterios, distal de originea arterei subclaviei stângi, apare la 5% până la 10% dintre pacienţii cu boală cardiacă congenitală. O valvă aortică bicuspidiană însoţitoare este prezentă la 40% până la 80% dintre pacienţii cu CoA.

CoA detectabil clinic la adult, cu un gradient de repaus > 20 mm Hg între extremităţile superioare şi inferioare, prezintă un risc crescut de disfuncţie ventriculară stângă

progresivă, hipertensiune arterială sistolică sistemică persistentă, ateroscleroză cerebrovasculară şi coronariană prematură şi potenţial de disecţie sau ruptură a aortei şi în timpul operaţiilor coronariene sau cerebrale (operaţii coronariene sau cerebrale) sau chirurgii speciale. (Fig. 42-6). Modalităţile de diagnostic utilizate pentru a confirma diagnosticul de coarctaţie aortică şi pentru a delimita în continuare detalii anatomice precise, prezenţa anomaliilor vasculare cerebrale şi prezenţa hipertrofiei VS sunt ecocardiografia şi RMN.

Din cauza unei combinaţii de amplificare a undei de gradient, precum şi a stresului asupra miocardului şi a sistemului vascular la toate părţile fazei de ejecţie din ciclul cardiac (cuplaj ventricular-arterial), efectele gradienţilor aparent „uşori" în CoA pot fi profunde. Considerăm că indicaţiile pentru reparaţie sunt (1) prezenţa unui gradient de repaus > 20 până la 25 mm Hg cu funcţie normală a VS, (2) gradient mai puţin cu funcţie anormală a VS sau (3) hipertensiune arterială sistemică care necesită mai mult decât o terapie „simplu" pentru a obţine normotensiunea. Reparaţia chirurgicală end-to-end, sau bypass, a fost anterior abordarea standard, cu rezultate excelente şi mortalitate perioperatorie de < 2% pentru repararea CoA nativă. Preocupările perioperatorii de risc scăzut, dar prezent, de ischemie a măduvei spinării sau de sângerare din vasele colaterale sunt amplificate la pacientul cu stenoză recurentă după repararea iniţială. Complicaţiile postoperatorii tardive, inclusiv dezvoltarea anevrismelor aortice şi coarctaţia recurentă, au fost raportate la până la 20% dintre pacienţii supuşi unei reparaţii chirurgicale, deşi riscul chirurgical de mortalitate la reoperaţie, paraplegie şi formare tardivă a anevrismului a fost estimat la < 2% la centrele adecvate. S-a observat o incidenţă mare a recidivei postoperatorii tardive a hipertensiunii arteriale sistemice, invers corelată cu vârsta la reparare. Pacienţii trebuie să fie examinaţi în mod continuu pentru sechele de neconformitate a vaselor de capacitate aortică şi sistemică, anevrisme ale sistemului vascular cerebral101, disecţie aortică şi ateroscleroză coronariană prematură. Recomandăm ca pacienţii să fie examinaţi anual, cu accent deosebit pe simptomele care sugerează extremităţi inferioare sau ischemie coronariană sau anevrism cerebral. În plus, vă sugerăm imagistica neinvazivă cu RMN la fiecare 3 până la 5 ani (mai frecvent dacă este prezentă anevrism sau restenoză) şi teste de efort, aşa cum sugerează anamneza şi examenul.

Figura 42-6 Fiziologia coarctaţiei aortice. Îngustare în aorta descendentă, chiar distal de originea arterei subclaviei stângi. Stresul peretelui este crescut în toate camerele şi vasele proximale, ceea ce duce la potenţialul de ateroscleroză avansată, disecţie sau ruptură vasculară şi hipertrofie a camerei. BCA, artera brahiocefalica; CoA, coarctaţie aortică; LCA, artera carotidă stângă; LSA, artera subclavie stângă; RCA, artera carotidă dreaptă; RSA, artera subclaviană dreaptă.

La copii şi adulţi, dilatarea cu balon sau stentarea CoA recurentă sau persistentă după corecţia chirurgicală este acum considerată terapia de elecţie. Mai mult decât atât, dilatarea

cu balon sau stentarea este, de asemenea, considerată o alternativă eficientă la corecţia chirurgicală ca terapie pentru CoA nativ, cu o urmărire de până la 15 ani raportată la unele centre.102-109 Succesul (definit fie ca reducere a gradientului de > 50% şi creştere a diametrului luminal angiografic > 30% sau, ca o reducere mai recentă a gradientului rezidual aproape universal de 20 mm, < 20 mm H) terapia antihipertensivă) este mare (>80%) şi morbiditatea este scăzută folosind baloane alese să aibă de 3 până la 4 ori diametrul CoA şi nu mai mult de 150% diametrul arcului transversal. Estimările complicaţiilor includ decesul legat de procedură în 0,7%, accidentul vascular cerebral periprocedural în 0,6%, disecţia transmurală (0,7%) sau intimală (1,6%) cu nevoie rară de intervenţie chirurgicală şi anevrism postprocedural (7% până la 12%). Riscul de complicaţie poate fi crescut odată cu înaintarea în vârstă şi în prezenţa unei afecţiuni valvulare aortice bicuspide concomitente.110 Stentarea aortei asistată cu balon (fig. 42-7) fără dilatarea maximă prealabilă a balonului permite utilizarea baloanelor mai mici, ne„supradimensionate", teoretic cu un risc mai mic de disecţie11 şi ar trebui să fie luată cu grijă pentru a evita ruperea peretelui teoretic. extrapolarea rezultatelor obţinute cu tehnici similare la copii la populaţia adultă, în special având în vedere potenţialul de modificări crescute ale capacităţii, complianţei şi aterosclerozei în pereţii vaselor arteriale ale conductelor proximale de CoA. Siguranţa relativă a reparării chirurgicale cu balon/stent transcateter a CoA la adulţii care ar putea dori să se confrunte cu sarcini viitoare sau să susţină un efort fizic semnificativ rămâne de clarificat. Standardizarea indicaţiei, a tehnicii procedurale, a urmăririi şi a evaluării rezultatelor rămâne limitarea majoră a majorităţii studiilor. Utilitatea intervenţiei chirurgicale faţă de terapiile transcateter endovasculare, atunci când este prezentă concomitent dilataţie aortică sau anevrism, rămâne nedefinită. Aşteptăm rezultatele registrelor intervenţionale nou formate, precum şi studiile care evaluează cuplarea ventricular-arterială,112-114 pentru a evalua mai bine siguranţa şi eficacitatea terapiilor chirurgicale şi pe cateter.

Recomandări

Recomandăm implantarea de stent asistată cu balon sau numai dilatarea cu balon, ca terapie alternativă eficientă pentru toţi adulţii cu CoA nativ sau recurent şi gradient > 20 mm Hg, sau gradient < 20 mm Hg cu funcţie scăzută a VS sau simptome de insuficienţă VS, ischemie coronariană sau claudicaţie a extremităţilor inferioare. Se aşteaptă cu nerăbdare definirea indicaţiei şi tehnicii pentru intervenţia pe bază de cateter, precum şi intervenţia chirurgicală bazată pe rezultate naturale în epoca modernă, împreună cu urmărirea standardizată pe termen lung. Considerăm că interviurile şi examinările anuale pe termen lung, cuplate cu imagistica neinvazivă la intervale < la fiecare 3 până la 5 ani, pentru a evalua sechelele sistemice arteriale şi ventriculare stângi după repararea CoA, sunt esenţiale. Managementul optim al pacientului cu coarctaţie aortică cu dilatare aortică asociată rămâne nedefinit.

Tetralogia lui Fallot

Tetralogia Fallot (TOF) este cea mai frecventă leziune congenitală cianotică care permite supraviețuirea până la vârsta adultă, aproximativ 2000 de persoane noi ajungând la vârsta adultă cu TOF în fiecare an în Statele Unite. Înțelegerea modernă a

TOF consideră că această leziune este mai adecvat clasificată ca „monologie" (adică, cauzată de o singură anomalie unificatoare, şi anume hipoplazia şi deplasarea septului conal sau infundibular). Această deplasare anterioară şi superioară are ca rezultat obstrucţia tractului de ieşire a VD (stenoză pulmonară) cu hipertrofie rezultată a VD, lăsând în urmă un defect septal ventricular în septul conal (Fig. 42-8). Inelul aortic este strâns opus septului conal, iar deplasarea unuia duce la deplasarea opusă a celuilalt (adică deplasarea posterioară inferioară a inelului aortic luând o poziţie care depăşeşte septul ventricular).

Gradul de hipoplazie şi alinierea defectuoasă a septului determină severitatea pătrunderii în tractul de ieşire al VD (deşi întotdeauna asociat cu o VSD conoventriculară mare) cu manifestări clinice variind de la (1) obstrucţie minimă a fluxului VD (TOF „roz") cu şunt predominant de la stânga la dreapta; (2) obstrucţie moderată a fluxului VD (cel mai frecvent), cu şunturi bidirecţionale şi cianoză; şi (3) forme severe de obstrucţie a fluxului VD (atrezie pulmonară) în care cianoza este obligatorie şi fluxul arterei pulmonare apare din colateralele aorta-pulmonare primitive persistente.

La pacienţii cu TOF/atrezie pulmonară, vasele colaterale ale arterei aorte-pulmonare alcătuiesc multe/toate diferitele

boală cularăă/hipertensiune arterială şi stenoze ale arterei pulmonare periferice. Reparaţia completă a TOF include eliminarea oricăror şunturi preexistente, eliminarea obstrucţiei fluxului VD (cu sau fără incizie şi plasture inelare transpulmonare) şi închiderea VSD. Leziunile postoperatorii reziduale suplimentare pot include VSD reziduală, obstrucţia fluxului VD şi regurgitarea pulmonară.

Datele privind urmărirea pe termen lung a TOF reparate dezvăluie o supraviețuire excelentă pe termen lung după perioada operativă inițială, cu o supraviețuire la 32 de ani de 86%, comparativ cu 96% într-o populaţie de control, şi par cele mai favorabile atunci când (1) VSD este închisă, (2) obstrucţia RVOT este aproape complet ameliorată şi (3) date PR şi funcţia RV nu este severă15. a sugerat supraviețuire la 35 de ani > 90%.116 Deşi majoritatea pacienţilor au excelente

capacitatea funcţională, unii pacienţi se confruntă cu limitare a efortului, insuficienţă ventriculară dreaptă sau stângă (Tabelul 42-2), obstrucţie sau anevrisme ale VD (<29%), aritmie (<33%) şi moarte subită (1% până la 3%).117 Deşi promiţătoare, datele privind repararea chirurgicală a tetralogiei pentru nou-născuţi şi sugari mici sunt insuficiente. rezultate.118.119

Factorii de risc implicaţi pentru deces după repararea TOF au fost cel mai frecvent căutaţi ca riscuri de moarte subită cardiacă, cu o mică discriminare între starea funcţională înrăutăţită şi disfuncţia muşchiului cardiac care duce la moarte prematură faţă de moartea aritmică presupusă. Aceste riscuri au fost definite în cea mai mare parte în studiile de

cohortă cu un singur centru, cu date mai solide din evaluările combinate multicentrice.118,120 De notat, majoritatea serii nu au luat în considerare riscul chirurgical imediat în astfel de evaluări (vezi mai târziu) şi au exclus fie cei care nu supravieţuiesc imediat, fie cei din primul an, care cuprind frecvent o populaţie substanţială (unele serii de până la 530101 101% până la 530%). Cohortele cu un singur centru au continuat să sugereze vârsta mai înaintată la reparare, prezenţa anterioară sau absenţa şunturilor paliative, raportul cardiotoracic radiografic, prezenţa plasturelui tractului de evacuare a VD, creşterea presiunii sistolice a VD şi disfuncţia VS ca factori factori pentru un rezultat slab, în plus faţă de markerii electrici puri. Studiile multicentrice au subliniat vârsta înaintată la reparare şi prezenţa regurgitării pulmonare,116 precum şi vârsta mai înaintată a pacientului, prezenţa unei intervenţii chirurgicale paliative anterioare şi creşterea raportului cardiotoracic radiografic ca riscuri independente pentru un rezultat slab,118 în plus faţă de markerii specifici suplimentari de instabilitate electrică.

Creşterea timpului de la intervenţie chirurgicală, în sine, a fost postulată ca modificarea riscului de deces după repararea TOF, cu datele de cohortă uniccentrică care confirmă riscul de moarte subită crescând de la 1,2%, 2,2%, 4% şi 6% la 10, 20, 25 şi 35 de ani după reparaţia chirurgicală, cu risc de mortalitate de 27%/5 ani şi după operaţie. 0.94%/an după aceea.121

Riscurile de înrăutăţire a capacităţii funcţionale după repararea chirurgicală a tetralogiei au fost studiate într-o eră mai modernă, utilizând statutul funcţional NYHA (cu limitările sale subiective) ca standard al capacităţii funcţionale. Plasturele de ieşire a VD, precum şi repararea plasturelui transanular, au avut riscuri similare pentru înrăutăţirea capacităţii funcţionale, precum şi pentru moartea cardiacă, în evaluarea cohortei cu un singur centru. 122 care confirmă rapoarte mai vechi despre importanţa funcţiei VS la pacienţii cu tetralogie.123-125 De remarcat, în acest studiu uniccentric126, fracţia PR şi dimensiunile diastolice VD nu s-au corelat independent cu starea funcţională. Descoperiri similare care ridică semne de întrebare cu privire la potenţialul predictiv negativ al fracţiei PR includ cohorte suplimentare cu un singur centru care subliniază prezenţa anevrismului sau akineziei de ieşire a VD ca un risc independent de înrăutăţire a funcţiei (mai degrabă decât a fracţiunii PR),127 precum şi lipsa îmbunătăţirii funcţionale a VD în rapoartele uniccentrice după înlocuirea chirurgicală a PV la pacienţii cu regurgitare pulmonară1292, la pacienţii cu regurgitare pulmonară192.

Aritmiile atriale, inclusiv disfuncţia nodului sinusal, flutterul atrial şi fibrilaţia atrială au fost observate la până la o treime dintre pacienţii reparaţi şi se corelează cu prezenţa cicatricilor vechi sau a anomaliilor hemodinamice. Intervenţia acută este frecvent recomandată, în special cu disfuncţia ventriculară sau atrială asociată. Controlul flutterului atrial frecvent recurent sau neîncetat poate fi la fel de eficient cu ablaţia cu radiofrecvenţă în comparaţie cu cea mai eficientă terapie medicală, iar strategiile sunt frecvent combinate. Blocul cardiac complet cu debut tardiv a fost diagnosticat cu o incidenţă de 4% după o urmărire medie de 20 de ani.130 Cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea blocului cardiac complet este prezenţa blocului cardiac complet perioperator în momentul reparaţiei chirurgicale.

Deşi înlocuirea valvei pulmonare a fost propusă ca opţiune de tratament pentru pacienţii simptomatici, mai mulţi investigatori au remarcat că plasarea unei valve pulmonare la pacienţii cu dilatare şi disfuncţie severă a VD poate să nu conducă la o recuperare funcţională adecvată a VD.131-133 Aceste observaţii au determinat mai multe centre să susţină înlocuirea valvei pulmonare înainte de apariţia simptomelor VD, pentru a menţine simptomele VD. mecanică.131.134.135 Continuă incertitudinea privind momentul optim al intervenţiei. Deşi PR este sursa principală de supraîncărcare cronică a volumului VD la aceşti pacienţi şi se corelează strâns cu dimensiunea VD, rezultatele clinice adverse majore la adulţii cu TOF şi PR, inclusiv decesul, aritmia ventriculară de grad înalt şi insuficienţa cardiacă, se referă în primul rând la efectele PR asupra dilataţiei şi disfuncţiei miocardului VD, măsurate prin creşterea scorului miocardului şi a volumului miocardic. Până când aceşti predictori sunt mai bine definiţi, în prezent recomandăm urmărirea tuturor pacienţilor cu TOF şi insuficienţă pulmonară cu RMN în serie (volume RV înainte şi regurgitante, funcţie ventriculară şi cicatrizare şi prezenţa unor anomalii anatomice suplimentare) combinate cu evaluarea capacităţii funcţionale (testarea efortului metabolic cardiopulmonar) şi asistenţă electrocardiografică în acumularea de date potenţiale de predicţie şi parametrii.

A fost dezvoltată o valvă pulmonară percutanată investigaţională, folosind foile de valvă bioprotetică (venă jugulară bovină) montate pe un stent expandabil cu balon (Fig. 42-9).138,139 Procedurile iniţiale au fost efectuate în conducte de tub regurgitant cu diametre relativ definibile, deşi este posibilă definirea unei poziţii de extrapolare mari şi mai puţin aşteptate.

După repararea chirurgicală a TOF, pacienţii pot avea o incidenţă < 25% a recidivei sau obstrucţiei reziduale la orice nivel de

Figura 42-9 Implantarea percutanată de stent a valvei pulmonare. A, Valva venă jugulară bovină de novo suturată în cadrul stentat şi pe balonul de livrare, când este implantată. B, nu are ca rezultat regurgitare pulmonară la angiografie. Angiografia din stânga jos (B) luată în poziţie laterală cu capul pacientului spre partea de sus a paginii, notează firele sternale în poziţie verticală în stânga. Firele se extind de la vena cavă inferioară (în partea de jos a paginii) la atriul şi ventriculul drept (vertical de-a lungul părţii stângi a angiogramei), prin valva pulmonară şi artera pulmonară principală (curs orizontal superior), extinzându-se până la arterele pulmonare mai distale (vertical de-a lungul părţii drepte a angiogramei). În sistolă (angiografia jos stânga), contrastul umple ventriculul drept, fluxul ventricular drept şi artera pulmonară principală şi arterele pulmonare distale. Struturile implantului de valvă stentat sunt minim vizibile în poziţia valvei pulmonare (porţiunea orizontală superioară). Valva stentata trebuie să fie în poziţie deschisă, permiţând trecerea sângelui şi să

contrasteze cu vascularizaţia pulmonară distală. În angiografia din dreapta jos, luată în angulaţie simlară în diastolă, contrastul nu regurgitează înapoi în ventriculul drept după trecerea în arterele pulmonare. Struturile supapei stentate sunt bine vizualizate. (Modificat de la Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, et al: Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right ventricul to pulmonary artery prosthetic conduct with valve dysfunction. Lancet 2000;356:1403-5; and Bonhoeffer P, Boudjemline SA, et al.: insertion of the pulmonary valve Percutane J. Am Coll Cardiol 2002;39:1664-9.)

scurgerea RV. La adulţi, utilizarea dilatării cu balon şi a implantării de stenturi asistate cu balon ca terapie primară pentru îngustarile native şi postoperatorii ale fluxului VD (cu sau fără plasarea conductei/homografei), precum şi în vasculatura pulmonară proximală şi distală, au rate de succes similare cu cele observate la copii. Dilatările arterelor pulmonare sunt procedurile intervenţionale cel mai frecvent efectuate în laboratorul nostru de cateterism (Fig. 42-10). O strategie care combină dilatările cu baloane cu presiune joasă sau înaltă poate obţine un succes procedural de până la 75% în ameliorarea obstrucţiei arterelor pulmonare periferice (definită fie ca o creştere cu > 50% a diametrului vasului de predilaţie, o creştere cu > 20% a debitului către plămânul afectat, fie o scădere cu > 20% a raportului presiunii RV-vaselor sistolice). care prezintă îndoire sau recul semnificativ (PA de ramuri proximale) poate fi îmbunătăţită cu plasarea de stenturi intraluminale, realizând o rată de succes procedurală iniţială > 90%.141 Implantarea stentului în cadrul homografelor sau conductelor valvulare stenotice trebuie temperată de potenţialul de creştere a insuficienţei valvulare pulmonare. Pot apărea complicaţii ale rupturii conductei/vasului, formării anevrismului sau dezvoltării edemului de reperfuzie cu debit mare şi rar (fiecare < 1% incidenţă) au fost corelate cu baloane supradimensionate (în special în conducte calcificate sau homografe) şi cu presiuni medii PA postprocedurale > 40 mm Hg. Dilatarea cu balon sau implantarea de stent rămâne procedura de elecţie pentru astfel de pacienţi atunci când nu este necesară o intervenţie chirurgicală suplimentară şi când obstrucţia este la nivelul trunchiului pulmonar sau mai departe.

Am extins aceste tehnici de dilatare la pacienţii adulţi fie cu stenoze ale arterei pulmonare periferice izolate, fie cu hipertensiune pulmonară tromboembolică distală cronică dobândită (fig. 42-11).142 Majoritatea erau profund debilităţi şi au fost trimişi pentru evaluare pentru transplant pulmonar. Complicaţia cel mai frecvent întâlnită a fost dezvoltarea precoce a edemului pulmonar de reperfuzie tranzitorie în segmente de plămân cu fluxul sanguin pulmonar restabilit după dilatare. După 3 până la 4 ani de urmărire, supravieţuitorii au o îmbunătăţire a toleranţei la efort.

Bobinele de embolizare (vezi PDA), dispozitivele de ocluzie vasculară şi stenturile acoperite au fost utilizate la adulţii cu TOF pentru a elimina atât şunturile aortei centrale reziduale sau artera sistemică la artera pulmonară, cât şi duplicarea aortei la vasele colaterale ale arterei pulmonare.

Recomandări

Adultul cu TOF reparat se confruntă cu şanse excelente de supravieţuire prelungită. Riscurile pe termen lung includ dezvoltarea (1) obstrucţie a fluxului central sau periferic al VD, (2) regurgitare pulmonară, (3) dilatare şi cicatrizare VD, (4) şunt rezidual la nivel septal, aorta-pulmonar sau colateral, (5) boală de conducere cu potenţial bloc cardiac, (6) aritmii atriale, (7) ritmice şi ventriculare (7) moarte subită. Pacienţii trebuie să fie supuşi unui interviu anual şi un examen fizic, pulsoximetrie şi ECG. Vă recomandăm monitorizarea ECG ambulatorie de 24 de ore la fiecare 2 până la 3 ani şi fie ecocardiografie, fie RMN la fiecare 3 până la 5 ani, mai frecvent dacă sunt documentate anomalii anatomice, aritmice sau funcţionale. Testele cardiopulmonare ale căruciorului de efort şi metabolic trebuie efectuate la fiecare 3 până la 5 ani. Considerăm că dilatarea balonului sau implantarea stentului este procedura de elecţie pentru ameliorarea obstrucţiei fluxului şi embolizarea transcateterului ca fiind procedura de elecţie pentru eliminarea

Figura 42-10 Dilatarea cu balon de înaltă presiune a stenozei RPA proximale postoperatorii (A) duce la eliminarea gradientului, creşterea calibrului vaselor angiografice (B) şi rezolvarea dezechilibrului de flux prin scintigrafie pulmonară nucleară. În (A), cateterele şi firele sunt plasate prin IVC (din partea inferioară a angiogramelor) prin atriul drept (din stânga şi inferior) prin ventriculul drept (vertical şi superior) şi fluxul ventricular drept către arterele pulmonare distale. Contrastul umple arterele pulmonare principale şi proximale ale ramurilor. La joncţiunea firelor sternale şi artera pulmonară dreaptă fotografiată orizontal, lipsa opacificării reprezintă stenoza postoperatorie a arterei pulmonare drepte proximale la acest pacient. S-a efectuat dilatarea cu balon de înaltă presiune, iar arterele pulmonare ramificate proximale sunt reimaginate (B), arătând rezoluţia stenozei, cu continuitate a opacificării contrastului. Gradientul a fost eliminat şi calibrul vasului a fost mărit.

manevră reziduală/vase străine când nu este necesară o intervenţie chirurgicală suplimentară. Rolul implantării valvei pulmonare percutanate în comparaţie cu înlocuirea chirurgicală a valvei şi remodelarea VD rămâne nedefinit. Deşi studiul electrofiziologic (EPS) poate evidenţia populaţiile cu cel mai mare risc de moarte subită cardiacă (SCD), aplicarea pe scară largă a EPS la populaţia totală de adulţi TOF rămâne nepractică, având în vedere rata generală relativ scăzută de SCD. În afară de grupul de adulţi TOF care se confruntă cu MSC avortat, rămâne puţin consens cu privire la alte subgrupuri de pacienţi cu TOF pentru care ar exista beneficii cu implantarea profilactică a ICD.

Patent Ductus Arteriosus

Ductusul arteriosus rămâne patent în aproximativ 0,07% dintre născuţii vii (5% până la 10% din toate bolile cardiace congenitale), conectând aorta descendentă şi joncţiunea arterelor pulmonare principale şi stângă. Din punct de vedere anatomic, variază în mărime şi formă şi poate fi calcifiată sau anevrismatică. Diferenţa de rezistenţă vasculară relativă şi

restricţia fizică a canalului determină gradul şi natura şuntării intravasculare (de obicei de la stânga la dreapta) (Fig. 42-12). Ductus arteriosus patentat la adult este de obicei asimptomatic, deşi poate produce simptome cauzate de sarcina de volum crescută a ventriculului stâng. Diagnosticul trebuie suspectat în cazul unui suflu continuu la marginea sterno-subclaviculară superioară stângă.

Endocardita rămâne un risc constant («0,5% până la 1,0% pe an), deşi acest lucru este dezbătut în antibioticul modern SBE.

Figura 42-12 Fiziologia PDA. Şuntarea intravasculară este

guvernată de rezistenţa relativă a patului arterial pulmonar versus sistemic. Cu excepţia cazului în care există boală vasculară pulmonară, fluxul este de la stânga la dreapta cu mărirea camerelor din partea stângă.

era profilaxiei. Riscul de a dezvolta disfuncţie ventriculară stângă creşte odată cu vârsta. Deşi închiderea operativă în copilărie este atât sigură, cât şi relativ simplă, reparaţia chirurgicală necesită anestezie generală, toracotomie şi recuperare postoperatorie. La adulţi, închiderea chirurgicală poate fi mai complicată din cauza caracteristicilor anatomice ale canalului permeabil (calcificare, friabilitate şi dilatare anevrismală), precum şi a incidenţei crescute a comorbidităţii multiple ale sistemelor de organe.

Porstmann şi colegii au conceput o abordare a dispozitivului transcateter transarterial pentru închiderea PDA.143 Astăzi, cele mai comune dispozitive utilizate pentru ocluzia PDA transcateter sunt dispozitivul Amplatzer PDA Occluder şi bobinele de embolizare, cu succes aproape universal la închiderea PDA cu un dispozitiv sau altul.144,145. dispozitiv ideal pentru închiderea PDA-urilor.146-149 Tindem să folosim bobine (single versus multiple, standard, livrare controlată sau modelate) pentru PDA-uri care au un diametru minim < 3 până la 4 mm şi Amplatzer PDA Occluders pentru PDA-uri care au un diametru minim > 4 mm.

În serviciul nostru clinic, închidem toate PDA-urile audibile printr-o abordare transcateter. Pacienţii nu părăsesc laboratorul de cateterism cu dovezi de flux ductal rezidual. După închiderea dispozitivului, măsurile de precauţie pentru endocardita bacteriană sunt menţinute timp de 6 luni.

Recomandări

În ciuda riscurilor neclare de endocardită bacteriană în era antimicrobiană actuală, recomandăm ocluzia PDA transcateteră ca procedură de elecţie pentru adulţii cu PDA audibilă şi PDA asociată cu disfuncţie ventriculară stângă. Embolizarea cu bobine este dispozitivul de alegere, cu utilizarea unor dispozitive alternative de ocluzie, cum ar fi

dispozitivul Amplatzer pentru PDA-uri cu un diametru minim al lumenului > 3 până la 4 mm.

Defecte septului ventricular

Defectele septale ventriculare izolate sunt cel mai frecvent defect congenital observat în copilărie, deşi sunt mult mai rar întâlnite la viaţa adultă din cauza închiderii spontane sau chirurgicale în timpul sugarului sau copilăriei. Clasificarea anatomică se bazează pe localizarea septală, inclusiv perimembranoasă, subpulmonară, de tip canal AV şi musculară. Natură

şi gradul de şuntare intracardiacă depind de diferenţa de presiune relativă, de complianţa şi capacitatea camerei ventriculare şi de restricţia anatomică a VSD (Fig. 42-13). Închiderea VSD este recomandată pentru ameliorarea simptomelor (dispnee, incapacitate de efort) atunci când este însoţită de un flux sanguin pulmonar excesiv (de obicei cu un raport de flux sanguin pulmonar/sistemic > 1,5 până la 2,0) şi încărcare a volumului ventricularului stâng, în absenţa rezistenţei vasculare pulmonare excesive (de obicei < 7 până la 8 unităţi de lemn-dynii) sau 5-308 cm-dyni-4-308 cm reactivitate la vasodilatatoarele pulmonare). De asemenea, luăm în considerare închiderea VSD-urilor cu un raport de flux pulmonar/sistemic < 1,5 la 2 dacă este prezentă insuficienţa ventriculară stângă. Închiderea spontană a defectelor mici sau mici a fost raportată chiar şi la vârsta adultă. Recomandăm ca adulţii cu DVS persistente, nesemnificative din punct de vedere hemodinamic să aibă un interviu şi un examen fizic la fiecare 2 ani cu ecocardiografie la fiecare 3 ani pentru a detecta dezvoltarea insuficienţei aortice, aritmiei şi potenţialul de SBE. Debitul şi presiunea excesivă care intră în vascularizaţia pulmonară pot contribui ca un „declanşator” suplimentar la dezvoltarea hipertensiunii vasculare pulmonare şi la potenţialul de inversare a şunturilor, cianoză şi sechele ale bolii Eisenmenger.

Am aplicat tehnici de închidere transcateter pentru tratamentul formelor congenitale, reziduale postoperatorii şi dobândite de DVS folosind dispozitive duble umbrelă aprobate de FDA, în încercarea de a elimina necesitatea, sau de a reduce riscul şi complexitatea, reparaţiei chirurgicale.76,150,152 Până în prezent, majoritatea închiderilor au fost la pacienţii cu VSD musculare.

Figura 42-14 Tehnica transcateterului de închidere a defectului septului ventricular (VSD). VSD este mai frecvent abordat din partea ventriculară stângă pentru a asigura poziționarea firului de ghidare prin cea mai mare porțiune a orificiului. După „prinderea” firului de

ghidare, dispozitivul este de obicei desfăşurat din circulaţia venoasă sistemică. RIJV, vena jugulară internă dreaptă. (Vezi textul pentru discuţie).

distanţă anatomic de valva aortică (nu VSD perimembranoasă congenitală frecvent întâlnită) sau cu ruptură de sept ventricular post infarct miocardic (IM).

Tehnica de închidere transcateter necesită o experienţă semnificativă a operatorului pentru a reduce morbiditatea procedurală şi este una dintre cele mai solicitante din punct de vedere tehnic dintre procedurile cu cateter intervenţional efectuate în laboratorul nostru (Fig. 42-14). Un ghidaj este plasat de obicei dintr-un abord transseptal (ocazional se foloseşte o abordare arterială retrogradă, în special la pacienţii cu TOF cu defecte de margine reziduală postoperatorie) în atriul şi ventriculul stâng şi peste DVS. Abordarea de la stânga la RV ajută la trecerea ulterioară a unui cateter de flotare cu balon prin cea mai largă porţiune a

defectul. Sârma de ghidare este prinsă şi eliberată fie din vena femurală contralaterală, fie din vena jugulară, în funcţie de localizarea defectului. Dimensiunea extensiei cu balon a porţiunii centrale a defectului poate ajuta la alegerea dimensiunii dispozitivului. O teacă de ghidare curbată urmează firul de ghidare prin partea dreaptă sau stângă a inimii prin canalul central al defectului. Un sistem de dispozitiv este livrat într-un mod similar cu tehnica descrisă pentru închiderea ASD. Teaca de ghidare traversează frecvent septul intraventricular într-un unghi acut, făcând dificilă confirmarea fluoroscopică a poziţionării braţului în timpul desfăşurării. Utilizarea ecocardiografiei transesofagiene ajută foarte mult la plasarea adecvată a braţelor dispozitivului şi închiderea cu succes a defectului.

Revizuirea rezultatelor procedurale, pe termen scurt şi pe termen mediu ale închiderii VSD musculare transcateter a fost raportată cel mai riguros utilizând dispozitive cu umbrelă dublă la 170 de pacienţi foarte complexi şi cu cel mai mare risc, cu o evaluare predefinită a adversităţii şi scalelor de rezultate. Potenţialul de adversitate legat de dispozitiv a fost considerabil (observat la 20% dintre pacienţi), iar pacienţii şi familiile similare ar trebui să fie consiliaţi corespunzător.

Ruptura septului ventricular post-infarct miocardic

Deşi progresele chirurgicale au îmbunătăţit dramatic supravieţuirea pe termen scurt şi intermediar a adulţilor cu ruptură a septului ventricular (VSR) după IM, riscul operator rămâne substanţial şi poate fi agravat de localizarea VSR, prezenţa disfuncţiei ventriculare drepte sau stângi, insuficienţă a mai multor organe, comorbidităţi medicale sau tentativă chirurgicală incompletă anterioară de reparare. Din februarie 1990, am folosit dispozitive de închidere cu dublă umbrelă (cel mai recent aparate cardioSEAL şi cardioSEAL-Star-Flex, cu doar cardioSEAL aprobat pentru indicaţii limitate) în încercarea de a limita VSR după IM. Ruptura primară „acută” a septului ventricular formează de obicei un tract serpiginos cu un „lac” necrotic larg (18 până la 21 mm) în interiorul septului. Defecte mai mature şi defecte postoperatorii de dehiscenţă a marginii plasturii au variat între 8 şi 25 mm prin întinderea

maximă a balonului (Fig. 42-15). Până în prezent, nu am întâlnit un defect care să nu fie susceptibil din punct de vedere anatomic sau procedural de implantare a dispozitivului, deşi succesul variază foarte mult în funcţie de tehnicile şi dispozitivele utilizate. Până în prezent, experienţa unui singur centru de închidere transcateter a închiderii rupturii de sept ventricular post-IM rămâne anecdotică, deşi încurajatoare. Ne aşteptăm la studiile viitoare ale unei strategii combinate transcateter-chirurgicale mai agresive cu dispozitive mai mari şi o colaborare intensă medico-chirurgicală în încercarea de a oferi o îmbunătăţire prelungită acelor pacienţi simţiţi a fi expuşi unui risc chirurgical extrem.

Ventriculară perimembranoasă

Închiderea defectului septal

Utilizarea dispozitivelor membranoase AGA Amplatzer de cercetare special concepute pentru închiderea VSD-urilor perimembranoase a fost raportată în studii unice şi multicentrice. Experienţa este limitată, indicaţiile de utilizare sunt neclare, adversitatea nu rămâne complet definită şi sunt necesare studii suplimentare.153,154.

Recomandări

Închiderea dispozitivului transcateter (în special folosind dispozitive CardioSEAL cu umbrelă dublă) a VSD-urilor reziduale native sau postoperatorii la distanţă anatomică de valva aortică a redus necesitatea operaţiei, precum şi morbiditatea operativă, la mulţi pacienţi cu defecte complexe. În prezent, până când sunt disponibile dispozitive mai mari, închiderea unei rupturi de sept ventricular după IM pare cu cea mai mare succes atunci când este orchestrată de o echipă chirurgicală-medicală combinată care utilizează o strategie de reparare chirurgicală primară rapidă urmată de închiderea dispozitivului transcateter a unui defect rezidual, după cum este necesar. Datorită cerinţelor tehnice ale acestor proceduri, închiderea dispozitivului transcateter a VSD şi ruptura de sept ventricular post-IM rămâne limitată la câteva centre.

Defecte reziduale postoperatorii,

Colaterale şi Fenestraţii

Bobinele de embolizare şi dispozitivele de ocluzie au fost utilizate la adulţi (ca şi la copii) cu risc chirurgical ridicat sau prohibitiv pentru a elimina cu succes următoarele:

Aorta centrală reziduală sau artera sistemică la artera pulmonară şunturi sau colaterale

Şunturi sau colaterale sistemice venoase-pulmonare sau venoase pulmonare

Comunicaţii interatriale deflectoare sau fenestraţii Fontan iatrogenice

Vena cavă superioară stângă sau inferioară conexiuni la atriul stâng

Fistulele arterei coronare

Malformaţii arteriovenoase sistemice şi pulmonare

Scurgeri de paravalvar (Fig. 42-16)

Figura 42-16 Insuficienţa mitrală paravalvar (A) care are ca rezultat hipertensiune arterială şi dispnee atrială stângă este eliminată după plasarea unui dispozitiv de ocluzie (B), cu rezoluţia simptomatologiei. În (A), angiografia (pe un fir de ghidare plasat transseptal de la IVC - în partea inferioară a angiogramei - vertical prin RA la LA şi prin scurgerea paravalvară - orizontal şi superior în angiografie - până la LV) demonstrează trecerea paravalvară superioară. Pacientul avea hipertensiune atrială stângă şi dispnee, care au fost eliminate după închiderea pasajului tractului cu un dispozitiv de ocluzie CardioSEAL (B). Markerii distali radio-opaci ai dispozitivului se văd superioare inelului protezei.

Natura investigaţională a majorităţii tehnicilor transcateter discutate în acest capitol, precum şi necesitatea utilizării lor continue şi pentru explorarea ulterioară a terapiilor noi, a fost subliniată în ghidurile ACC/AHA privind cateterismul intervenţional la pacienţii cu boli cardiace congenitale. studii randomizate. Ne aşteptăm ca, pe lângă îmbunătăţirile aduse instrumentelor enumerate aici, în viitorul apropiat să se înregistreze următoarele, toate de la accesul transcateter, cu o colaborare din ce în ce mai mare între unităţile de intervenţie cardiacă medicală de pediatrie şi adulţi şi echipele de chirurgie cardiacă:

Capacitatea de a furniza local agenţi terapeutici medicali şi genetici

Abilitatea de a implanta valve intravasculare şi intracardiace şi dispozitive de măsurare semipermanente

Crearea de şunturi

Abilitatea de a sutura, exciza fin şi extrage

Referinţe

Moller JH, Taubert KA, Allen HD şi colab.: Sănătatea şi bolile cardiovasculare la copii: starea curentă. Circulation 1994;89:923.

Mullen MP: Boală cardiacă congenitală la adult. Sci Am Med 2000;XV:1-10.

Gatzoulis MA, Hechter S, Siu SC, et al: Clinici ambulatoriu pentru adulţi cu boală cardiacă congenitală: Creşterea volumului de muncă şi evoluţia modelelor de trimitere. Heart 1999;81:57.

Landzberg MJ, Murphy DJ Jr, Davidson WR, et al: Task Force 4: Organizarea sistemelor de livrare a adulţilor cu boală cardiacă congenitală. J Am Coll Cardiol 2001;37:1187-93.

Morris CD, Reller MD, Menashe VD: Incidenţa de treizeci de ani a endocarditei infecţioase după intervenţia chirurgicală pentru defect cardiac congenital. JAMA 1998;279:599.

Durack DT, Lukes AS, Bright DK: Noi criterii pentru diagnosticul endocarditei infecţioase: Utilizarea rezultatelor ecocardiografice specifice. Serviciul de endocardită Duke. Am J Med 1994;96:200.

Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA şi colab.: Diagnostic şi management al endocarditei infecţioase şi al complicaţiilor sale. Circulation 1998;98:2936.

Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al: Tratamentul cu antibiotice al adulţilor cu endocardită infecţioasă datorată streptococilor, enterococilor, stafilococilor şi microorganismelor HACEK. Asociaţia Americană a Inimii JAMA 1995; 274:1706.

Dajani AS, Taubert KA, Wilson W şi colab.: Prevenirea endocarditei bacteriene. Recomandări ale Asociaţiei Americane de Inimă JAMA 1997;277:1794.

Cetta F, Warnes CA: Adulţi cu boală cardiacă congenitală: Cunoaşterea pacientului despre profilaxia endocarditei. Mayo Clin Proc 1995;70:50.

Thilen U, Astrom-Olsson K: Riscul de endarterită infecţioasă justifică închiderea de rutină a ductusului arterios? Eur Heart J 1997;18:503.

Hoffman JI, Rudolph AM, Heymann MA: Boală vasculară pulmonară cu leziuni cardiace congenitale: caracteristici şi cauze patologice. Circulation 1981;64:878.

Wood P: Sindromul Eisenmenger. Br Med J 1958;2:701-5.

Pineda CJ, Guerra J, Weisman MH, et al: Manifestările scheletice ale clubbing: Un studiu la pacienţii cu boală cardiacă congenitală cianotică şi osteoartropatie hipertrofică. Semin Arthritis Rheum 1985;4:263.

Dockinson CJ, Martin JF: Megacariocitele şi aglomerările trombocitelor ca cauză a bătăturii cu degetele. Lancet 1987;1:1434-5.

Mitchel IM, Logan RW, Pollock JCS, et al: Statutul nutriţional al copiilor cu boală cardiacă congenitală. Br Heart J 1995; 73:277.

Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG şi colab: Hipoxemie cronică şi eritrocitoză decompensată în boala cardiacă congenitală cianotică. Lancet 1986;2:313.

Lindercamp O, Klose HJ, Betke K şi colab: Creşterea vâscozităţii sângelui la pacienţii cu boală cardiacă congenitală cianotică şi deficit de fier. J Pediatrics 1979;95:567.

Perloff JK, Rosove MH, Child JS şi colab.: Adulţi cu boală cardiacă congenitală cianotică: management hematologic. Ann Intern Med 1988;109:406.

Flanagan MF, Hourihan M, Keane JF: Incidenţa disfuncţiei renale la adulţii cu boală cardiacă congenitală cianotică. Am J Cardiol 1991;68:403.

Perloff JK: Complicaţiile sistemice ale cianozei la adulţii cu boală cardiacă congenitală. Cardiol Clin 1993;11:689.

Graham TP: Performanţa ventriculară la adulţi după operaţie pentru boli cardiace congenitale. Am J Cardiol 1991;68:403.

Driscoll DJ, Staats BA, Heise CT, et al: Functional single ventricle: cardiorespiratory response to exercise. J Am Coll Cardiol 1984;4:337.

Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D şi colab: Exercise intolerance in adult congenital heart boal: Comparative severity, corelates, and prognostic implication. Tiraj 2005;112: 828-35.

Ammash N, Warnes CA: Evenimentele vasculare cerebrale la pacienţii adulţi cu boală cardiacă congenitală cianotică. J Am Coll Cardiol 1991;28:768.

Aram DM, Ekelman BL, Ben-Shachar G şi colab.: Inteligenţa şi hipoxemia la copiii cu boală cardiacă congenitală: fapt sau artefact. J Am Coll Cardiol 1985;6:889.

Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al: Terapia cu Bosentan pentru sindromul Eisenmenger: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat controlat cu placebo. Tiraj 2006;114:48-54.

Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM şi colab.: Efectul tratamentului pe termen lung cu oxigen la domiciliu la copiii cu boală vasculară pulmonară. Br Heart J 1986;55:385.

Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ: Prostaciclina pe termen lung pentru hipertensiunea pulmonară cu defecte cardiace congenitale asociate. Tiraj 1999;99:1858.

McLaughlin VV, Genthner De, Panell MM, et al: Utilizarea compasiune a prostaciclinei continue în managementul hipertensiunii pulmonare secundare: o serie de cazuri. Ann Intern Med 1999;130:740.

Fernandes S, Lang P, Benisty J şi colab.: Terapia cu prostaciclină la adolescentul/adultul cu sindrom Eisenmenger. Tiraj 1999;100:I-670.

Benisty J, Graydon-Baker E, Fernandes S şi colab.: Terapia cu oxid nitric inhalat domiciliar pentru hipertensiune pulmonară secundară. Tiraj 1999;100:I-240-1.

Landzberg MJ, Morrison BJ, Pass RH şi colab: Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei la adulţii cu boală cardiacă congenitală cianotică. J Am Coll Cardiol 1995;377A.

Harinck E, Hutter PA, Hoorntje TM şi colab: Călătoriile cu avionul şi adulţii cu boală cardiacă congenitală cianotică. Circulation 1996;93:272.

Connolly HM, Grogan M, Warnes CA: Sarcina în rândul femeilor cu transpoziţie corectată congenital a arterelor mari. J Am Coll Cardiol 1999;33:1692.

Canobbio MM, Mair DD, Van Der Velde M, et al: Rezultatele sarcinii după reparaţia Fontan. J Am Coll Cardiol 1999; 28:763.

Saiudi AS, Bezold LI, Altman CA, et al: Rezultatul sarcinii după intervenţia pentru coarctaţia aortei. Am J Cardiol 1999;82:786.

Speziali G, Driscoll DJ, Danielson GK şi colab: Transplant cardiac pentru defecte cardiace congenitale în stadiu terminal: experienţa Clinicii Mayo. Mayo Clin Proc 1998;73:923.

Carey JA, Hamilton JR, Hilton CJ şi colab: Transplant cardiac ortotopic pentru circulaţia Fontan eşuată. Eur J Cardiothorac Surg 1998;14:7.

Lamour JM, Addonizio LJ, Galantowica ME, şi colab: Rezultatul după transplantul cardiac ortotopic la adulţii cu boală cardiacă congenitală. Tiraj 1999;100(19 Suppl):II200. Carrel T, Neth J, Mohacsi P, et al: Riscul perioperator şi rezultatele pe termen lung ale transplantului cardiac după operaţii cardiace anterioare. Ann Thorac Surg 1997;63:1133.

Costard-Jackle A, Fowler MB: Influenţa presiunii arterei pulmonare preoperatorii asupra mortalităţii după transplantul de inimă: Testarea reversibilităţii potenţiale a hipertensiunii pulmonare cu nitroprusiat este utilă în definirea unui grup cu risc ridicat. J Am Coll Cardiol 1992:19:48.

Adatia I, Perry S, Landzberg M, et al: Oxid nitric inhalat şi evaluarea hemodinamică a pacienţilor cu hipertensiune pulmonară înainte de transplant. J Am Coll Cardiol 1995; 25:1656.

Bridges ND, Mallory GB, Huddleston CB şi colab: Transplantul pulmonar la copii şi adulţi tineri cu boli cardiovasculare. Ann Thorac Surg 1995;59:813. Spray TL, Mallory GB, Canter CFT şi colab: Transplant pulmonar pediatric. Indicaţii, tehnici şi rezultate timpurii.

J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:990.

Kramer MR, Valantine HA, Marshall SE şi colab.: Recuperarea ventriculului drept după transplantul unic pulmonar în hipertensiunea pulmonară. Am J Cardiol 1994;73:494.

Feltdt RH, Co-Burn JP, Edwards SD şi colab.: Atrioventricular septal defects. În Adams FH, Emmanouilides GC, Reimenschneider TA (eds): Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, a 5-a ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 704.

Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD şi colab.: Rezultat pe termen lung după repararea chirurgicală a defectului septal atrial izolat: Urmărire la 27 până la 32 de ani. N Engl J Med 1990;323:1645. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al: O comparaţie a terapiei chirurgicale şi medicale pentru defectul septal atrial la adulţi. N Engl J Med 1995;333:469.

Pastorek JS, Allen HD, Davis JT: Rezultatele actuale ale închiderii chirurgicale a defectului septal atrial secundum. Am J Cardiol 1994;74:75.

Hufnagel C, Gillespie J: Închiderea defectelor septale intraauriculare. Bull Georgetown Univ Med Center 1959;4:137.

King TD, Thompson SL, Steiner C şi colab.: Secundum defect septal atrial-închidere nonoperatorie în timpul cateterismului cardiac. JAMA 1976;235:2506.

Rashkind WJ: Cateterismul cardiac intervenţional în bolile cardiace congenitale. Int J Cardiol 1985;7:1.

Lock JE, Rome JJ, Davis R, et al: Transcatheter closure of ventricular septal defects: Experimental studies. Circulation 1989;779:1091.

Hellenbrand WE, Fahey JT, McGowan FX şi colab.: Orientare ecocardiografică transesofagiană a închiderii transcateterului a defectului septal atrial. Am J Cardiol 1990;66:207. Latson LA, Benson LN, Hellenbrand WE, et al: Închiderea transcateterului a ASD-rezultate timpurii ale studiului multicentric al ocluderului septal cu clapetă Bard (rezumat). Tiraj 1991;84: II-544.

Du ZD, Hijazi ZM, Kleinman CS şi colab. pentru anchetatorii Amplatzer: Comparaţie între transcateter şi închiderea chirurgicală a defectului septal atrial secundum la copii şi adulţi: Rezultatele unui studiu multicentric nerandomizat. J Am Coll Cardiol 2000;39:1836-44.

Jones TK, Fagan TE, Zahn EM, et al pentru HELEX Septal Occluder US Pivotal Study Investigators. multicentric din SUA

Connolly HM, Huston J III, Brown RD Jr şi colab.: Anevrisme intracraniene la pacienţii cu coarctaţie a aortei: un studiu angiografic prospectiv prin rezonanţă magnetică pe 100 de pacienţi. Mayo Clin Proc 2003;78:1491-9.

Tyagi S, Arora R, Kaul UP şi colab.: Angioplastia cu balon a coarctaţiei aortice native a aortei la adolescenţi şi adulţii tineri. Am Heart J 1992;123:674.

Fawzy ME, Dunn B, Galal O, et al: Balon coarctation and angioplasty in adolescents and adult: Early and intermediate results. Am Heart J 1992;124:167.

McCrindle BW, Jones TK, Morrow WR şi colab.: Rezultatele acute ale angioplastiei cu balon a coarctaţiei native versus obstrucţia aortică recurentă sunt echivalente. J Am Coll Cardiol 1996; 28:1810.

de Giovanni JV, Lip GY, Osman K, et al: Percutaneous balloon dilation of aortic coarctation in adults. Am J Cardiol 1996;77:435.

Fawzy ME, Sivanandam V, Galal O, et al: Rezultatele de urmărire de la unu la zece ani ale angioplastiei cu balon a coarctaţiei native a aortei la adolescenţi şi adulţi. J Am Coll Cardiol 1997;30:1534.

Shim D, Lloyd TR, Moorehead CP şi colab.: Comparaţia costurilor spitaliceşti pentru angioplastia cu balon şi repararea chirurgicală la copiii cu coarctaţie nativă a aortei. J Am Coll Cardiol 1997;79:1143.

Fawzy ME, Awad M, Hassan W, et al: Rezultatul pe termen lung (până la 15 ani) al angioplastiei cu balon a coarctaţiei native discrete a aortei la adolescenţi şi adulţi. J Am Coll Cardiol 2004;43:1062-7.

Suarez de Lezo J, Pan M, Romero M, et al. Intervenţii percutanate asupra coarctaţiei severe a aortei: o experienţă de 21 de ani. Pediatr Cardiol 2005;26:176-89.

Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, et al: Factori de risc pentru complicaţii aortice la adulţi cu coarctaţie a aortei. J Am Coll Cardiol 2004;44:1641-7.

Thanopoulos BV, Triposkiadis F, Margetakis A şi colab.: Long segment coarctation of the thoracic aorta: Treatment with multiple balloon-expandable stent implantation. Am Heart J 1997;133:470.

Tan JL, Babu-Narayan SV, Henein MY, et al: Profil ecocardiografic Doppler şi indici în evaluarea coarctaţiei aortice la pacienţi înainte şi după stentarea. J Am Coll Cardiol 2005;46:1045-53.

Rval AN, Telep JD, Guttman MA şi colab.: Stentarea ghidată de imagistica prin rezonanţă magnetică în timp real a coarctaţiei aortice cu dispozitive de cateter disponibile comercial la porci. Tiraj 2005;112:699-706.

Agnopletti G, Bonnet C, Bonnet D şi colab.: Efectele pe termen mediu ale implantării de stenturi pentru ameliorarea recoarctaţiei aortice asupra hipertensiunii sistemice, proprietăţi mecanice aortice, grosime medială intimală şi reflectare a undei de puls. Cardiol Young 2005;15:245-50.

Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD şi colab.: Rezultatul pe termen lung la pacienţii supuşi unei reparaţii chirurgicale a tetralogiei Fallot. N Engl J Med 1993;329:593.

Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA şi colab: Factori de risc pentru aritmie şi moarte subită cardiacă târziu după repararea tetralogiei Fallot: un studiu multicentric. Lancet 2000;356:975-81. Rowe SA, Zahka KG, Manolio TA şi colab.: Funcţia pulmonară şi regurgitarea pulmonară limitează capacitatea de efort în tetralogia postoperatorie a lui Fallot. J Am Coll Cardiol 1991; 17:461.

Hirsch JC, Mosca RS, Bove EL: Repararea completă a tetralogiei lui Fallot la nou-născut: Rezultate în epoca modernă. Ann Surg 2000;232:508-14.

Pigula FA, Khalil PN, Mayer JE, et al: Repararea tetralogiei Fallot la nou-născuţi şi sugari mici. Tiraj 1999; 100(Suppl II):II-157-61.

Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA şi colab: Valoarea stimulării ventriculare programate după tetralogia reparaţiei Fallot: Un studiu multicentric. Tiraj 2004;109:1994-2000.

Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S şi colab.: Supravieţuirea pe termen lung la pacienţii cu reparare a tetralogiei Fallot: urmărirea pe 36 de ani a 490 de supravieţuitori din primul an după repararea chirurgicală. J Am Coll Cardiol 1997;30:1374-83.

D'Udekem Y, Ovaert C, Frandjean F, et al: Tetralogy of Fallot: Transanular and right ventricular patch afectează în mod egal starea funcţională tardivă. Circulation 2000;102(Suppl III): III- 116-22.

Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, et al: Factori asociaţi cu starea clinică afectată la supravieţuitorii pe termen lung ai tetralogiei reparaţiei Fallot evaluaţi prin imagistica prin rezonanţă magnetică. J Am Coll Cardiol 2004;43:1068-74.

Hausdorf G, Hinrichs C, Nienaber CA şi colab: Stare contractilă a ventriculului stâng după corectarea chirurgicală a tetralogiei Fallot: Factori de risc pentru disfuncţia ventriculară stângă tardivă. Pediatr Cardiol 1990;11:61-8.

Kondo C, Nakazawa M, Kusakabe K şi colab: Disfuncţia ventriculară stângă la exerciţiu pe termen lung după repararea totală a tetralogiei Fallot. Tiraj 1995;92(Suppl II)250-5.

Niezen RA, Helbing WA, van Der Wall EE, şi colab.: Funcţia ventriculară stângă la adulţi cu insuficienţă pulmonară uşoară târziu după repararea Fallot. Heart 1999;82:697-703.

Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS şi colab.: Funcţia ventriculară dreaptă la adulţi cu tetralogie reparată a lui Fallot evaluată cu imagistica prin rezonanţă magnetică cardiovasculară: Rolul dăunător al anevrismelor sau achineziei de flux ventricular drept şi interacţiunea adversă a ventriculului drept la stânga. J Am Coll Cardiol 2002;40:2044-52.

Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al: Înlocuirea valvei pulmonare la adulţi cu întârziere după repararea tetralogiei Fallot: Operăm prea târziu? J Am Coll Cardiol 2000;36: 1670-5.

Therrien, Siu SC, Harris L, et al: Impactul înlocuirii valvei pulmonare asupra tendinţei de aritmie târziu după repararea tetralogiei Fallot. Circulation 2001;103:2489-94.

Rosenthal A: Adulţi cu tetralogie Fallot – reparat, da: vindecat, nu. N Engl J Med 1993;329:655.

Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al: Înlocuirea valvei pulmonare la adulţi cu întârziere după repararea tetralogiei Fallot: Operăm prea târziu? J Am Coll Cardiol 2000;36: 1670-5.

de Ruijter FT, Weenink I, Hitchcock FJ şi colab: Disfuncţie ventriculară dreaptă şi înlocuire a valvei pulmonare după corectarea tetralogiei Fallot. Ann Thorac Surg 2002;73:1794-800; discuţie 1800.

d'Udekem Y, Rubay J, Ovaert C: Eşecul recuperării ventriculare drepte a pacienţilor Fallot după înlocuirea valvei pulmonare: Întârzierea reoperaţiei sau a tehnicii chirurgicale? J Am Coll Cardiol 2001;37:2008-9.

Vliegen HW, Van Straten A, De Roos A şi colab.: Imagistica prin rezonanţă magnetică pentru a evalua efectele hemodinamice ale înlocuirii valvei pulmonare la adulţi târziu după repararea tetralogiei Fallot. Tiraj 2002;106:1703-7.

Warner KG, O'Brien PK, Rhodes J, et al: Extinderea indicaţiilor pentru înlocuirea valvei pulmonare după repararea tetralogiei Fallot. Ann Thorac Surg 2003;76:1066-71; discuţia 1062-71.

Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC şi colab.: Rezonanţa magnetică cardiovasculară cu îmbunătăţire tardivă a gadoliniului a ventriculului drept sistemic la adulţi cu intervenţie chirurgicală anterioară de redirecţionare atrială pentru transpunerea arterelor mari. Tiraj 2005;111:2091-8.

Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, et al: Dimensiunea şi funcţia ventriculului drept şi vârsta la reparare prezic rezultate clinice adverse majore târziu după tetralogia reparaţiei Fallot. În presă.

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, şi colab.: Înlocuirea percutanată a valvei pulmonare într-un ventricul drept la conducta protetică a arterei pulmonare cu disfuncţie vale Lancet 2000;356:1403-5.

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, et al: Inserţia percutanată a valvei pulmonare. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1664-9.

Gentles TL, Lock JE, Perry SB: Angioplastie cu balon de înaltă presiune pentru stenoza arterei pulmonare de ramură: experienţă timpurie. J Am Coll Cardiol 1993;22:867.

O'Laughlin MP, Slack MC, Perry SB şi colab.: Rezultatele şi urmărirea stentului: O perspectivă îmbunătăţită pentru stenozele arteriale pulmonare şi venoase sistemice (rezumat). Tiraj 1992;86 (Supl I):I-632.

Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE şi colab.: Angioplastie pulmonară cu balon pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice. Tiraj 2001;103:10-13.

Porstmann W, Wierny L, Warnke H, şi colab.: Închiderea cateterului de ductus arteriosus patent. 62 de cazuri tratate fără toracotomie. Radiol Clin North Am 1971;9:203-18.

Verin VE, Saveliev A, Kolody SM şi colab.: Rezultatele închiderii transcateterului a canalului arterios cu ajutorul dispozitivului cu buton reglabil la adulţi: experienţa clinică iniţială (rezumat). Tiraj 1994;90(Suppl I):I-387.

Treci RH, Hijzai Z, Hsu DT şi colab.: Studiu cu dispozitivul de ocluzie a ductusului arteriosus Amplatzer Multicenter USA: rezultate iniţiale şi pe un an. J Am Coll Cardiol 2004;44:513-19.

Cambier PA, Kirby WC, Wortham DC şi colab.: Închiderea percutanată a canalului arterios mic (<2,5 mm) permeabil folosind embolizarea spirală. Am J Cardiol 1992;69:815.

Hijzai ZM, Geggel RL: Închiderea transcateter a canalului arterial permeabil folosind spire. Am J Cardiol 1997;77:1279.

Podnar T, Masura J: Închiderea percutanată a canalului arterial permeabil folosind bobine speciale detaşabile de înşurubare. Cathet Cardiovasc Diagn 1997;41:386.

Ing FF, Recto MR, Saidi A, şi colab.: O metodă care oferă control bidirecţional al eliberării spiralei în ocluziile arteriozei ductusului patentat cu ampula superficială şi şunturi Pott. Am J Cardiol 1997;79:1561.

Bridges ND, Perry SB, Keane JF şi colab: Preoperative transcateter closure of congenital muscular ventricular septal defects. N Engl J Med 1991;324:1312.

Knauth AL, Lock JE, Perry SB şi colab.: Închiderea dispozitivului transcateter al defectelor septale ventriculare reziduale congenitale şi postoperatorii. Tiraj 2004;110:501-7.

Landzberg MJ, Lock JE: Managementul transcateter al rupturii septului ventricular după infarctul miocardic. Sem Thorac Cardiovasc Surg 1998;10:128.

Hijazi ZM, Hakim F, Haweleh AA şi colab.: Închiderea cateterului a defectelor septului ventricular perimembranos folosind noul ocluder membranos VSD Amplatzer: experienţă clinică iniţială. Catheter Cardiovasc Interv 2002;56:508-15.

Yip WC, Zimmerman F, Hijazi ZM: Blocul cardiac şi terapia empirică după închiderea transcateterului a defectului septal ventricular perimembranos. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 66:436-41.

Allen HD, Beekman RH III, Garson A Jr şi colab.: Cateterismul cardiac terapeutic pediatric: o declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Consiliul pentru bolile cardiovasculare la Asociaţia Americană a Inimii Young. Tiraj 1998; 97:609.

Tratamentul hipertensiunii pulmonare idiopatice severe

Michael J. Landzberg

CUPRINS CAPITOLUL

Starea actuală a diagnosticului 758 Asociaţii epidemiologice 758 Paradigma patologică actuală a diagnosticului iPAH şi stratificarea riscului 758

Starea actuală a terapiei 760

Algoritmi de terapie medicală 764 Noi paradigme patologice şi de îngrijire? Sarcina şi contracepţia 765

STARE ACTUALĂ A DIAGNOSTICULUI

Discuţiile medicale şi juridice referitoare la utilizarea modernă a anorexigenelor1, împreună cu o înţelegere sporită a fiziopatologiei şi disponibilitatea farmacoterapiilor îndreptate către inflamaţia vasculară2, au contribuit toate la creşterea gradului de conştientizare a hipertensiunii pulmonare severe (HTP) pentru îngrijitori şi pacienţi. În timp ce clasificarea hipertensiunii pulmonare (HPP) „primară" (sau etiologie necunoscută), care a fost folosită în ediţiile anterioare ale acestui text, cuprindea un procent relativ mic de tulburări de hipertensiune pulmonară, o clasificare mai nouă a „hipertensiunii arteriale pulmonare" (HAP), fie de natură familială (care apare în ~ 6% din cazurile de HAP) sau „sporadice", non-familiale (PAH), non-familiale. a extins entitatea clinică pentru a include diferite tulburări care împărtăşesc caracteristici fiziopatologice şi anatomice comune ale inflamaţiei vasculare. Asemănările dintre aceste sindroame au fost suficiente pentru a permite populaţiilor de studiu standardizate pentru testarea mecanismelor bolii şi aplicarea medicamentelor.

ASOCIAŢII EPIDEMIOLOGICE

Registrele multicentrice stabilite din 1981 până în prezent3,4 au determinat ca prevalenţa şi incidenţa iPAH să fie de 1 până la 2/milion şi, respectiv, 1 până la 2/milion/an şi au stabilit un număr de expuneri sau afecţiuni concomitente asociate cu PAH (Tabelul 43-1). Printre cele mai importante dintre acestea se numără sclerodermia, în special de tipul de afectare limitată a pielii, cu prevalenţa estimată a PHT de 12% până la 14%; HIV, cu incidenţă cumulativă estimată la 0,5%; şi hipertensiunea portală, cu prevalenţă estimată între 0,25% şi 2%.5-7 O asociere (de obicei >2:1) cu sexul feminin rămâne inexplicabilă şi persistă pentru HTP asociată cu mulţi alţi factori declanşatori. Diferenţele uriaşe în terapie şi rezultate pentru pacienţii cu HAP severă asociată cu boală cardiacă valvulară sau miopată sau boală tromboembolă cronică proximală sau distală impun o căutare amănunţită a etiologiilor „secundare" (Tabelul 43-2).

Analizele bazelor de date epidemiologice au sugerat o supravieţuire similară, netratată, a pacienţilor cu HAP severă, indiferent de etiologie, cu supravieţuirea mediană între 2,8 şi 3,4 ani pentru pacientul adult afectat (Fig. 43-1). Supravieţuirea se corelează cu variabilele legate de funcţia ventriculului drept (evaluată de obicei prin măsurarea hemodinamică a debitului cardiac sistemic/saturaţia venoasă mixtă de oxigen şi presiunea atrială dreaptă) şi

capacitatea fizică (măsurată de obicei prin capacitatea de mers de 6 minute). la 20 de ani de supravieţuire > 80%),9 sugerează că postsarcina pulmonară crescută este mai bine tolerată atunci când este împărţită între camerele inimii drepte şi stângi.

PARADIGMA PATOBIOLOGICĂ ACTUALĂ A IPAH

Un concept important în patofiziologia iPAH este că expunerea la factori declanşatori specifici la un individ cu o predispoziţie genetică subiacentă iniţiază o cascadă de evenimente care duc la dezvoltarea iPAH. Deşi au fost identificaţi diferiţi factori declanşatori potenţiali, înţelegerea noastră a biologiei vasculare a acestei boli continuă să susţină că anomaliile endoteliului vascular pulmonar sunt esenţiale pentru procesul fiziopatologic. Leziunile endoteliale pot iniţia o cascadă incluzând disfuncţia endotelială, dezechilibrul factorului de creştere şi al citokinelor, anomalii de coagulare şi dezechilibrul trombocite-celulă endotelială-leucocite. Dezechilibrul „vasomodulatorilor" inclusiv mitogeni; vasoconstrictoare; iar vasodilatatoarele, cum ar fi endotelina, prostaciclina, oxidul nitric şi substanţele lor de control, contribuie la inflamaţie (Fig. 43-2). Acestea duc la rândul lor la vasoconstricţie pulmonară, proliferarea celulelor musculare netede vasculare (SM), tromboză in situ şi leziuni vasculare ulterioare.

DIAGNOSTIC ŞI STRATIFICAREA RISCURILOR

Persoanele cu PHT sunt în mod obişnuit în atenţie fie din cauza simptomelor (dispnee, plenitudine sau durere toracică, balonare, retenţie de volum, palpitaţii sau sincopă), incidental în timpul evaluării pentru alte boli, fie în timpul screening-ului pentru HAP în rândul familiilor sau pacienţilor cu riscuri identificate. În mod obişnuit, diagnosticul poate fi sugerat de dovezi la examinarea cardiacă a insuficienţei ventriculare drepte sau o componentă pulmonară puternică a celui de-al doilea zgomot cardiac, dar este întărit de ecocardiografie, cu estimări ale presiunilor ventriculare drepte şi PA determinate prin măsurarea vitezelor tricuspidelor bazate pe Doppler. În general, presiunile PA sistolice > 50 mm (sau niveluri sistemice) sau < 36 mm (sau niveluri sistemice /J) tind să definească sau să excludă diagnosticul de PHT, valorile intermediare necesitând frecvent o evaluare suplimentară. Deşi ecocardiografia evaluează în mod fiabil funcţia ventriculară sistolică, poate doar estima presiunile şi funcţia cardiacă diastolică. Astfel, testarea de confirmare se bazează pe evaluarea hemodinamică la cateterismul cardiopulmonar. De obicei, aceasta include măsurarea presiunilor din partea dreaptă şi stângă, a debitului şi a rezistenţei (ajutând la diagnostic şi evaluarea prognostică); angiografie limitată, după cum este indicat; şi manevre pentru a testa reactivitatea fluxului pulmonar şi rezistenţa la administrarea acută de agenţi vasodilatatori pulmonari (de obicei, inhalarea de oxid nitric cu sau fără oxigen, inhalare sau administrare intravenoasă de prostanoizi specifici sau acetilcolină sau adenozină). Cateterizarea ar trebui efectuată în centre regionale de specialitate pentru a reduce riscul asociat şi pentru a îmbunătăţi fiabilitatea diagnosticului şi a testării. În general, măsurarea medie pe bază de cateter

Tabelul 43-1 Expuneri şi stări asociate cu hipertensiunea arterială pulmonară

Anorexigene (Dexedrine, aminorex, fenfluramină)

Catecolamine (cocaina, feocromocitom)

Hipertensiune portală/ciroză

Boli ale țesutului conjunctiv (sclerodermie, boală mixtă a țesutului conjunctiv, lupus sistemic, artrită reumatoidă)

Infecție (HIV, tuberculoză, schistosomiază)

Boală pulmonară cronică, hipoxie, apnee în somn

Șunturi intracardiace sau intravasculare de volum mare sau de înaltă presiune

Tulburări mieloproliferative

Siclemie/hemoglobinopatii/boli plachetare Ingestie de toxine (L-triptofan, ulei toxic)

Presiunea PA > 25 mm (sau presiunea sistolica > /J la '/2 niveluri sistemice) defineste PHT. PHT indus de efort rămâne mai puțin bine definit, dar este sugerat atunci când presiunea medie a PA crește la > 30 mm Hg la efort.

Răspunsul la administrarea acută a terapiei vasodilatatoare pulmonare a fost descris în mod clasic ca o scădere > 20% a presiunii PA sistolice cu stabilitatea sau îmbunătățirea fluxului sanguin pulmonar; acest răspuns este observat la 10% până la 20% dintre pacienții testați, reflectând potențial un subgrup de pacienți cu o fază anterioară sau mai puțin letală a bolii. Deși inițial s-a considerat că un răspuns pozitiv al vasodilatatorului se corelează cu rezultate funcționale și de supraviețuire îmbunătățite ca răspuns la terapia cu blocant al canalelor de calciu (CCB) (>80% supraviețuire la cinci ani),10 un studiu contemporan a sugerat o corelație mai mică a reducerii procentuale a presiunii PA cu răspunsul pe termen lung la terapia CCB și a reducerii presiunii la terapia CCB și a sugerat o scădere absolută a presiunii la CCB. 35 mm Hg pentru a fi clasificat ca „răspuns". Această definiție mai strictă a răspunsului îmbunătățește predicția ameliorării cu terapia CCB.11 În trecut, reacția vasodilatatoare acută a fost esențială pentru stratificarea riscului și alegerea terapiei și încă mai are importanță pentru ambele aspecte ale îngrijirii. Cu toate acestea, efecte favorabile pe termen lung asupra presiunii PA, capacității funcționale și supraviețuirii au fost documentate cu agenți mai noi (prostanoizi, antagoniști ai endotelinei) în rândul pacienților care nu demonstrează receptivitate acută la vasodilatator, ridicând noi speranțe pentru astfel de pacienți.

Diagnosticul diferențial precis și eliminarea etiologiilor suplimentare tratabile pentru HAP impun testarea suplimentară a pacientului, inclusiv de obicei CXR; testarea funcției pulmonare, inclusiv măsurarea capacității de difuzie; tomografie toracică de înaltă rezoluție, de obicei cu angiografie și protocol de embolie pulmonară; testare serologică (screening

vascular cu colagen, funcţie hepatică şi renală, hemoleucograma şi evaluarea completă, testarea HIV, atunci când este cazul); ecografie abdominală cu sau fără evaluarea debitului în venele porte sau scintigrafie hepato-splină când este cazul; testarea somnului, după caz; şi testarea TB când este indicat (vezi Tabelul 43-2). Terapii specifice bolii, inclusiv administrarea de oxigen, ventilaţie pozitivă a căilor respiratorii, terapie sau transplant alternativ de organe, endarterectomie pulmonară chirurgicală12 sau balon

angioplastia pulmonară13,14 poate fi indicată ca terapie primară pe baza rezultatelor unor astfel de teste.

Capacitatea funcţională, aşa cum este evaluată prin testarea de efort, cu măsurarea formală a capacităţii de mers pe jos de 6 minute (utilizată de obicei datorită uşurinţei şi restricţiei funcţionale a pacientului) sau testarea de efort cardiopulmonară cu măsurarea consumului maxim de oxigen,15 a devenit de rutină ca instrument de prognostic, atât pentru predicţia iniţială a supravieţuirii, cât şi pentru răspunsul la terapie. Evaluarea subiectivă a capacităţii funcţionale folosind scalele funcţionale NYHA sau OMS a corelat atât cu rezultatele netratate, cât şi cu cele tratate şi a fost utilizată pentru a defini populaţiile în studii controlate randomizate.16 Scalele de dispnee au fost utilizate în studiile controlate randomizate, deşi potenţialul lor individual de prognostic aditiv rămâne nedefinit. Testarea serologică a biomarkerilor, inclusiv troponinele şi măsurarea peptidelor natriuretice, rămâne în curs de investigare, dar pare promiţătoare ca markeri ai severităţii bolii.

STARE ACTUALA A TERAPIEI

CCB au fost primii agenţi terapeutici acceptaţi pe scară largă pentru pacienţii cu HAP. Utilizarea lor a fost modelată pe modelul „vasoconstrictor" al hipertensiunii arteriolare pulmonare, considerând că patologia se datorează unei tulburări şi dereglare a arterelor pulmonare mici, caracterizată prin fibroză lamelară intimală, hipertrofie medială şi leziuni plexiforme neovasculare. Până în prezent, nu există un studiu randomizat care să testeze efectul şi riscul CCB, deşi nifedipina a rămas terapia prototip pentru procentul mic de pacienţi (5% până la 15%) care sunt „răspuns" la administrarea acută de agenţi vasodilatatori în timpul cateterismului cardiopulmonar. Având în vedere că efectul clinic necesită în mod obişnuit doze de medicament de 5 până la 10 ori mai mari decât cele utilizate în mod obişnuit pentru tratarea hipertensiunii arteriale şi că astfel de cerinţe de dozare sunt imprevizibile şi pot fi însoţite de efecte adverse considerabile, testarea doză-răspuns este de obicei efectuată cu monitorizare permanentă a presiunii PA pentru a identifica eventuala doză ţintă eficientă. Majoritatea centrelor vor recomanda atingerea acestui obiectiv de dozare într-un mod gradat pentru a permite ca efectele adverse să fie minimizate pe măsură ce vascularizaţia sistemică se adaptează efectului medicamentului. Bazele de date necontrolate mai recente sugerează că utilizarea CCB poate fi chiar mai puţin eficientă decât se credea anterior17 şi poate necesita o modificare a unei definiţii mai stricte a „sensibilităţii acute la vasodilatatoare" pentru a defini mai bine populaţia pentru care această clasă de medicamente va fi eficientă. Terapia CCB este, în general, considerată a fi contraindicată la acei pacienţi care prezintă o creştere substanţială a presiunii atriale drepte sau o scădere marcată a debitului cardiac.

Utilizarea a ceea ce este considerată terapie „convenţională” a HAP, inclusiv warfarină, oxigen, digoxină şi diuretice, este controversată. Beneficiul warfarinei a fost extrapolat din analizele de subgrup ale studiilor retrospective cu un singur centru şi se bazează pe date patologice din biopsiile pulmonare şi examinările post-mortem, confirmând tromboza in situ în sistemul vascular pulmonar. Warfarina este în general recomandată, cu un INR ţintă de 2,0-3,0, în funcţie de riscul de sângerare individual al pacientului. Studiile controlate randomizate multicentrice ale altor agenţi terapeutici pentru HAP au observat utilizarea anticoagulantelor orale în momentul includerii la 51% până la 86% dintre pacienţii înrolaţi.

Administrarea de digoxină pe termen lung la pacienţii cu disfuncţie a inimii drepte din cauza HAP nu a fost studiată. Utilizarea sa a fost în scădere, administrarea de digoxină în momentul includerii în ECR multicentre la 18% până la 53% dintre subiecţi. Terapia cu diuretice poate ajuta la controlul volumului şi este, de asemenea, nestudiată în starea cronică, iar utilizarea sa a fost documentată la 49% până la 70% dintre pacienţi în timpul ECR multicentric ale altor terapii pentru HAP. Utilizarea oxigenului, alta decât cea definită pentru pacienţii corespunzători cu boală pulmonară cronică şi hipoxemie, nu este acceptată.

În ultimul deceniu, modelul monostrat de „vasoconstricţie” al iPAH a fost înlocuit cu paradigma inflamaţiei peretelui vascular discutată mai devreme, odată cu introducerea de noi terapii care reflectă această schimbare în patobiologia.

gândire. Pentru majoritatea pacienţilor afectaţi, tratamentul modern se concentrează pe mediatorii chemotaxiei, proliferarea şi diferenţierea celulară şi reglarea peptidelor vasoactive şi a factorilor de creştere. Aceşti mediatori includ în prezent prostanoizi (intravenos, inhalatori, orali), antagonişti ai endotelinei, compuşi nitrozoşi şi inhibitori ai fosfodiesterazei.

Prostanoizi

Primele studii clinice multicentre randomizate s-au concentrat pe utilizarea prostanoidului intravenos, epoprostenol. Pacienţii trataţi cu epoprostenol + terapie convenţională au prezentat o supravieţuire îmbunătăţită şi toleranţă la efort, creşterea debitului cardiac şi scăderea rezistenţei vasculare pulmonare în comparaţie cu martorii care utilizează numai terapia convenţională.18 Aceste rezultate au fost confirmate atât la pacienţii cu iPAH, cât şi la pacienţii cu HAP asociată cu sclerodermie. Beneficiile pe termen mai lung au fost demonstrate în mai multe studii ulterioare (Fig. 43-3).19 Cu toate acestea, costurile personale şi financiare ale utilizării epoprostenolului sunt proteice, cu necesitatea administrării continue printr-o pompă personală disponibilă comercial ataşată printr-un tub la un cateter central plasat central şi amestecul personal zilnic de medicament. Reacţiile adverse frecvente ale medicamentelor includ înroşirea feţei, durerile de cap, durerile de maxilar specifice la prima muşcătură a fiecărei mese, dureri osoase şi musculare, infecţii locale şi sistemice, greaţă, diaree, hipotensiune arterială, tahifilaxie şi potenţialul de rebound PHT sever şi potenţial ameninţător de viaţă la retragerea medicamentului. Dozarea tipică începe la 0,5 până la 2,0 ng/kg/minut, cu ajustări bazate pe efect şi tahifilaxie, de obicei la fiecare 3 până la 10 zile. Poate să apară o eventuală „plată” a dozei, fără a fi

necesară creşterea dozei. Evaluarea hemodinamică invazivă periodică este necesară pentru a asigura adecvarea dozei, precum şi evitarea supradozajului. Acest medicament este în prezent aprobat de FDA pentru pacienţii cu HAP care se află în clasa funcţională III-IV. Costul farmaceutic poate varia între 75.000 USD şi 150.000 USD anual. Beneficiul medicamentului este modest, incluzând îmbunătăţirea distanţei de mers pe jos de 6 minute de 20 până la 30 m şi extinderea supravieţuirii la 63% la 3 ani. Predictorii de supravieţuire la începutul terapiei au inclus clasa funcţională (prognostic slab dacă mersul iniţial de 6 minute < 250 m), indicele cardiac, presiunea medie atrială dreaptă (prognostic slab dacă > 12 mm Hg) şi presiunea PA medie, cu predictori de supravieţuire după 1 an de terapie incluzând îmbunătăţirea indicelui cardiac şi scăderea presiunii atriale drepte. Cel mai puternic predictor al supravieţuirii pe termen lung poate fi capacitatea de a realiza o plimbare de 6 minute > 380 m.19a

Studiile clinice randomizate multicentrice, toate care au necesitat cateterism cardiac drept pentru intrare, au arătat efecte favorabile pentru alţi prostanoizi şi includ următoarele:

• Studiul Treprostinil (prostanoid SQ; analog benzidin triciclic al prostaciclinei) Studiul20: Acesta a fost un studiu de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat, incluzând 470 de pacienţi (81% femei), 271 cu iPAH, 90 cu boală a ţesutului conjunctiv, 109 cu boală cardiacă congenitală la vârsta de 4 ani, 109 cu boală cardiacă congenitală la 4 ani. Capacitatea funcţională a fost OMS Clasa funcţională (FC) II (12%), III (81%), IV (7%), cu o

Figura 43-3 Supravieţuirea în HAP severă: tratament cu epoprostenol. (Modificat din Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, et al: Primary pulmonary hypertension: Improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infuzie. J Am Coll Cardiol 1997;30:343-9.)

distanţă medie de mers pe jos de 6 minute de bază de 327 m. Medicamentul de studiu a fost început la 2 ng/kg/minut, cu creşteri săptămânale ale dozelor şi obiective măsurate la 12 săptămâni, inclusiv 6 minute de mers pe jos şi parametrii hemodinamici. La concluzia studiului, a existat o diferenţă de doar 10 m în distanţa de mers pe jos de 6 minute între grupurile de studiu. Cu toate acestea, această diferenţă a crescut pe măsură ce doza finală tolerată de medicament a crescut, cu o diferenţă de 36,1 ±10 m între grupuri când doza de medicament studiat a fost > 13,8 ng/kg/minut. Beneficiile au persistat la 18 luni de terapie, cel mai frecvent efect secundar fiind durerea la locul perfuziei. Acest medicament este în prezent aprobat de FDA pentru pacienţii cu HAP şi OMS FC III sau IV şi are beneficiile de a fi un compus mai stabil, care necesită o pompă mecanică mai mică şi o administrare non-intravenoasă. Durerea locală la locul injectării a fost frecventă, deşi au fost concepute

diferite strategii pentru a le reduce. Costul financiar anual a fost estimat (Scrisoare medicală-2002) la 93.000 USD.

• Studiul Beraprost (analog de prostaciclină orală) ALPHABET Trial21: Acesta a fost un studiu controlat randomizat, dublu-orb, de 12 săptămâni, care a înrolat 130 de pacienţi, dintre care 62% erau femei, 63 cu HPP, 13 cu boală de ţesut conjunctiv, 24 cu boală cardiacă congenitală, hipertensiune arterială şi HIV la vârsta de 21 de ani cu HIV. 45 de ani. Capacitatea funcţională la înscriere a fost WHO FC II (50%), III (50%) şi IV (0%), cu o mers iniţială medie de 6 minute de 373 m. Medicamentul de studiu a fost început la 20 mcg po qid, cu creşteri săptămânale ale dozelor, cu o doză maximă de 120 mcg qid (medie 80 mcg qid), cu obiective măsurate la 12 săptămâni, inclusiv 6 minute de mers pe jos şi parametri hemodinamici şi indicele de dispnee Borg. La sfârşitul testului, a existat o diferenţă de aproape 30 de metri în distanţa de mers pe jos de 6 minute între grupurile de studiu. Această diferenţă a fost mai pronunţată la pacienţii cu iPAH în comparaţie cu cei cu alţi factori declanşatori recunoscuţi ai PAH. Beneficiul continuat al medicamentului după 1 an de terapie a fost pierdut într-un studiu ulterior, iar acest agent nu este în prezent aprobat de FDA pentru utilizare în HAP.22

• Studiul Iloprost (analog al prostaciclinei inhalabile) AIR Trial23: Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, de 12 săptămâni, cu înscriere bazată pe mersul iniţial de 6 minute (în medie 323 m). Medicamentul de studiu a fost început la 2,5 până la 5,0 mcg inhalat de 6 până la 9 ori pe zi, cu „pauze" peste noapte, cu ajustări ale dozei în primele 8 zile şi evaluarea la 12 săptămâni a unui obiectiv combinat definit ca o îmbunătăţire de 10% a mersului de 6 minute plus îmbunătăţirea FC OMS, parametrii hemodinamici ai vieţii, scala Borgnea şi calitatea vieţii. Din cei 203 de pacienţi înrolaţi, 67% au fost femei - 102 cu iPAH, 35 cu boală conjunctivă, 57 cu HTAP tromboembolică cronică, 9 HTAP asociată anorexigenului, cu vârsta medie la înscriere de 51 de ani şi capacitate funcţională la înscrierea OMS FC II (0%), şi III (541%), şi III (541%). La sfârşitul studiului, 17% dintre pacienţii trataţi cu iloprost, comparativ cu 4% dintre pacienţii trataţi cu placebo, au atins un obiectiv primar; a existat o diferenţă de 36 de metri în distanţa de mers pe jos de 6 minute între grupurile de studiu (Fig. 43-4). Această diferenţă a fost mai pronunţată la pacienţii cu iPAH în comparaţie cu cei cu alţi factori declanşatori recunoscuţi ai PAH. Iloprost este în prezent aprobat de FDA pentru pacienţii cu HAP şi OMS FC III sau IV, cu costul estimat al tratamentului la 60-70.000 USD/an.

Antagonismul receptorilor de endotelină

Seria de studii BREATHE a evaluat siguranţa şi eficacitatea unui antagonist combinat al receptorilor de endotelină a şi Ş, bosentan, în tratamentul iPAH şi a altor forme de HAP.

Studiul BREATHE-1 (bosentan: antagonist combinat al receptorilor de endotelină a şi Ş)24 a fost un studiu dublu de 16 săptămâni.

studiu orb, randomizat, cu înscriere bazată pe o plimbare iniţială de 6 minute (în medie 335 m). Medicamentul de studiu a fost început la 62,5 mg bid x 4 săptămâni cu 2 braţe de

creştere a dozei la 125 sau 250 mg po bid x 12 săptămâni. Obiectivele au fost măsurate la 16 săptămâni, incluzând mersul de 6 minute şi parametrii hemodinamici, scala de dispnee Borg şi FC OMS. Din cei 213 pacienţi înrolaţi, 79% au fost femei - 151 cu iPAH, 62 cu boală a ţesutului conjunctiv, cu vârsta medie la înscriere de 48 de ani, cu capacitate funcţională la înscrierea OMS FC II (0%), III (92%) şi IV (8%). La sfârşitul testului, a existat o diferenţă de 44 m în distanţa de mers pe jos de 6 minute între grupurile de studiu (Fig. 43-5). Beneficiile au persistat în timpul urmăririi pe termen lung, cele mai frecvente efecte secundare fiind anomaliile LFT (obligatorie de controale LFT lunare) şi anemia diluţională uşoară. FDA a aprobat utilizarea bosentanului la pacienţii cu HAP în FC III sau IV. Costul pe an este de 36.000 USD (Scrisoare medicală—2002).

Inhibarea fosfodiesterazei

Inhibarea fosfodiesterazei (PDE) (în special, a PDE-5) blochează metabolismul GMP ciclic, îmbunătăţeşte relaxarea mediată de cGMP şi inhibarea creşterii celulelor musculare netede vasculare în plămânii pacientului cu iPAH şi, potenţial, îmbunătăţeşte rezultatele clinice. Mai multe studii au condus la aprobarea FDA a acestei terapii pentru pacienţii cu iPAH.

Studiul cu citrat de sildenafil (inhibitor de fosfodiesteraza de tip 5)25 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, de 12 săptămâni, cu înrolare bazată pe mersul iniţial de 6 minute (în medie 344 m). Medicamentul de studiu a fost prescris fie în doze de 20 mg, 40 mg sau 80 mg, fiecare administrat de trei ori pe zi, cu obiective măsurate la 12 săptămâni, inclusiv 6 minute de mers pe jos şi parametri hemodinamici, scala de dispnee Borg şi FC OMS. Din cei 277 de pacienţi trataţi, 75% au fost femei - 175 cu iPAH, 87 cu boală a ţesutului conjunctiv şi 18 cu şunturi sistemico-pulmonare congenitale reparate. Vârsta medie la înscriere a fost de 49 de ani, cu capacitatea funcţională la înscriere a OMS FC II (39%), III (58%) şi IV (3%). La sfârşitul studiului, a existat o diferenţă de 45 până la 50 m în distanţa de mers pe jos de 6 minute între grupurile tratate cu sildenafil şi placebo, fără diferenţe semnificative statistic între diferitele braţe tratate cu sildenafil. Beneficiile au persistat pe parcursul unui an de urmărire, cele mai frecvente efecte secundare fiind înroşirea feţei, dispepsia şi diareea. FDA a aprobat utilizarea sildenafilului la pacienţii cu iPAH. Costul anual este în prezent de aproximativ 13.000 USD.

Studii similare care utilizează unici antagonişti ai endotelinei A şi terapii combinate sunt în curs de desfăşurare şi rămân de finalizat sau interpretat.

Septostomie atrială

Motivul pentru o septostomie atrială ca terapie pentru pacienţii cu iPAH se bazează pe sugestia că prezenţa unui defect de sept atrial sau a unui foramen oval permeabil pare să confere un beneficiu la pacienţii cu iPAH.26 S-a sugerat că un defect intraatrial cu şunt dreapta la stânga păstrează debitul cardiac înainte, în detrimentul desaturaţiei arteriale drepte, desaturarea arterială dreaptă, desaturarea severă a HTAP. şi debit cardiac scăzut. Un studiu de cohortă a raportat beneficii de supravieţuire în comparaţie cu subiecţii de control istoric.27 Cu toate acestea, morbiditatea şi mortalitatea legate de procedură sunt

mari şi nu au fost raportate studii randomizate, făcând astfel de terapie o opţiune rezonabilă numai în centrele cu expertiză considerabilă şi unde terapia alternativă ca punte către transplant nu este disponibilă.

Transplant pentru iPAH

Transplantul cu un singur plămân, cu două plămâni şi inimă-plămân au fost utilizate pentru pacienţii cu iPAH severă, cu supravieţuirea la 5 ani după procedură încă la aproximativ 50%. Până la îmbunătăţirea indicilor de calitate a vieţii sau a beneficiului de supravieţuire cu modificări ale tehnicilor chirurgicale şi al suportului medical, transplantul ar trebui rezervat pacienţilor cu iPAH refractar la terapia medicală. Cu toate acestea, având în vedere variabilitatea prognosticului individual al pacientului şi a timpilor de aşteptare anticipaţi înainte de transplant, momentul trimiterii poate varia în funcţie de instituţie.

ALGORITMI DE TERAPIE MEDICALĂ

Prescrierea terapiilor curente intravenoase şi neparenterale pentru HAP în Statele Unite se concentrează pe terapiile aprobate de FDA, administrate pacienţilor dintr-o anumită clasă funcţională OMS în care au fost testate medicamentele aprobate (de exemplu, epoprostenol sau iloprost pentru pacienţii cu FC IV; bosentan, treprostinil, iloprost pentru pacienţii cu FC III). Dacă pacienţii nu răspund la provocarea acută de vasodilatator diagnostic iniţial, recomandăm următoarea terapie (Fig. 43-6):

OMS FC II: Statele Unite: sildenafil, bosentan (testat la pacienţii cu FC III) sau treprostinil în altă parte: şi Beraprost pe termen scurt sau iloprost pe termen lung

OMS FC III: Statele Unite: bosentan, sildenafil, iloprost sau treprostinil în altă parte: şi Beraprost pe termen scurt

OMS FC IV: Statele Unite ale Americii: epoprostenol, iloprost (luând în considerare bosentan sau sildenafil, dacă 4 până la 12 săptămâni de la începerea medicamentului până la obţinerea efectului clinic substanţial al medicamentului, se consideră că este sigur)

Pacienţii fără ameliorare la < FC III sau 6 minute de mers pe jos > 380 m după câteva luni de terapie, cei care iniţiază în FC IV sau cei care persistă cu presiune crescută a RA sau debit cardiac sistemic scăzut sunt, de obicei, îndrumaţi pentru a lua în considerare terapie multimedicamentală sau transplant de organe (un singur plămân/dublu plămân/inimă-plămân în funcţie de disponibilitatea instituţională şi de succes).19 scăderea timpului de mers pe jos de 6 minute > 10% valoarea iniţială cu agravarea dispneei determină de obicei o reevaluare completă pentru cauzele potenţiale de deteriorare sau modificarea terapiei.

Terapia concepută pentru a sprijini funcţia contractilă a ventriculului drept, a scădea remodelarea musculară, a scădea activarea neurohormonală, a reduce inflamaţia sau chiar a reduce hipoxia alveolară (de exemplu, cu blocaj Ş, nesiritidă, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocarea receptorului angiotensinei, spironolactonă), aşa cum s-a dovedit a fi de ajutor la pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă cu insuficienţă

adecvată, nu au fost studiate în mod adecvat. PAH. Exerciţiile controlate şi antrenamentul respirator s-au dovedit că îmbunătăţesc atât capacitatea de efort, cât şi calitatea vieţii pacienţilor cu hipertensiune pulmonară cronică severă.28a Efectele antrenamentului fizic, reducerea stresului, suportul nutriţional şi terapia anomaliilor de somn nu au fost încă examinate ştiinţific. Cum să şi când este cel mai bine să combinaţi sau să faceţi tranziţia terapiilor, precum şi elucidarea markerilor de răspuns la astfel de terapii, sunt subiecte de investigaţie curentă. A fost descrisă utilizarea dispozitivelor implantate de înregistrare hemodinamică continuă a presiunilor RA, RV sau PA şi, deşi utilizarea lor rămâne intrigantă, dovada beneficiului clinic nu a fost demonstrată.

Recomandările generale ale pacienţilor pentru a practica sunt (1) călătorii sigure pe linii aeriene (majoritatea companiilor aeriene comerciale presurizează la un echivalent de 1800 până la 2400 m, cu hipoxie hipobară observată de obicei la 1500 până la 2000 m) cu odihnă frecventă şi utilizarea concomitentă de oxigen; (2) bugetarea energiei la obiectivele personale; (3) strategii excelente de control al infecţiilor cutanate, dentare şi generale; (4) controale episodice de laborator (teste autoimune, funcţie renală şi hepatică, hemograma completă); (5) vigilenţă cu privire la utilizarea chiar şi a agenţilor simpli, fără prescripţie medicală, cu potenţial de alterare a funcţiei renale sau hepatice; şi (6) consumerism general educat.

NOI PARADIGME PATOBIOLOGICE ŞI ÎNGRIJIRI?

Dovezile sunt în creştere pentru anomaliile moştenite genetic în apoptoza şi potenţialul de creştere a celulelor endoteliale, cu legături ale iPAH familial şi sporadic cu un membru al superfamiliei TGF-B, receptorul proteinei morfogenetice osoase BMPR2 (precum şi angiopoietină-1, receptorul specific al celulelor endoteliale, BMPR1, receptorul endotelial BMPR1, şi ALKBMPR). În prezent, testele pentru mutaţiile acestor gene nu sunt suficient de standardizate pentru a permite screening-ul genetic, deşi există speculaţii că defecte specifice se pot corela cu fenotipuri de HAP mai robuste şi definiţii îmbunătăţite ale susceptibilităţii la HAP.29-31.

Datele tot mai mari sugerează că leziunea caracteristică a iPAH/HAP, leziunea plexiformă, este un fenomen de răspuns la hipoxia sau inflamaţia locală şi reprezintă o proliferare asemănătoare tumorii a celulelor endoteliale (monoclonală în iPAH, policlonală în formele secundare de HAP). Până în prezent, semnificaţia funcţională a acestor leziuni şi componentele lor şi controlul temporal al creşterii vasculare rămân evazive.32

Markerii inflamaţiei celulare, stimularea matricei şi creşterea celulară, precum şi activitatea trombocitară şi coagulantă pot fi acum studiaţi în circulaţie şi in situ, cu modificări ale fractalkinei, RANTES, interleukinei 1-B, interleukinei-6, IVAM solubile, sVCAM, sP-selectină, S-electină, S-electină, fibrinopeptidă A, fibrinopeptidei A, factorilor PAI, serotoninei A, PAI. trombomodulină observată în probele de biopsie şi circulaţia pacienţilor cu HAP. Până în prezent, rămâne necesitatea de a caracteriza în continuare, precum şi de a corela modificările acestor factori cu severitatea sau progresia bolii.33,34.

Anomaliile de activare a celulelor endoteliale (EC) au fost în centrul înţelegerii şi terapiilor moderne pentru HAP. Utilizarea cu succes a NO cronic a fost demonstrată, în timp ce studiile clinice randomizate rămân de orchestrat. Anomalii în VEGF au fost descrise la pacienţii cu HAP, deşi unde se află aceste anomalii în activarea schemei generale de inflamaţie/constricţie şi efectul modulatorilor acestor factori rămâne necunoscut.

Rolul serotoninei ca declanşator al dezvoltării HAP a fost evidenţiat de epidemia fen-Phen, cu acţiune directă asupra receptorilor celulelor PA sM 5HT-2A şi 5HT-1B.35 O teorie unificată a activării serotoninei rămâne de definit în mod clar şi s-au sugerat studii cu blocanţi ai receptorilor serotoninei şi transportatori de serotonine. Alte anomalii ale componentelor celulelor SM la pacienţii cu HAP pot include canalele de potasiu disfuncţionale dependente de voltaj, care pot fi modificate cu agenţi anorexigeni, inclusiv aminorex, dexfenfluramină şi fentermină.

Creşterea producţiei de matrice extracelulară este un semn distinctiv al HAP, cu anomalii ale elastazei serină, care determină creşterea bFGF care duce la modificări ale MMP, producţia de tenascină şi fosforilarea receptorilor factorului de creştere şi proliferarea celulelor sM.36 Acolo unde astfel de anomalii în activarea matricei se află în inflamaţia generală/constricţia factorilor necunoscuti ai PAH şi efectul de constricţie al PAH necunoscut.

SARCINA SI CONTRACEPTIA

(vezi capitolul 41)

Riscul de deces legat de sarcină pentru femeile cu HAP este substanţial, mortalitatea în epoca modernă similară anecdotic cu cea raportată anterior ca fiind de 30% până la 50%, în ciuda utilizării agenţilor vasoactivi pulmonari moderni.37 Pentru femeile care prezintă în timpul sarcinii, riscul matern şi fetal de întrerupere poate fi la fel de substanţial, dacă nu mai mare, în funcţie de momentul prezentării. Riscul teratogen pe bază de warfarină poate fi substanţial la dozele utilizate de obicei în terapia HAP. Orice astfel de pacientă care menţine sarcina este sfătuită să facă acest lucru numai în centre regionale de expertiză, cu acces la toate nivelurile de îngrijire maternă şi fetală de susţinere. Contracepţia de încredere şi educată rămâne un semn distinctiv al îngrijirii adecvate, în timp ce adecvarea şi eficacitatea terapiilor individuale (în special contracepţia hormonală) rămân netestate în această populaţie. Ligatura trompelor, similară oricărei intervenţii chirurgicale noncardiopulmonare, poate prezenta un risc morbid şi mortal substanţial la pacienţii cu HAP şi nu trebuie efectuată fără a lua în considerare alternative.

Referinţe

Rich S, Rubin L, Walker AM şi colab: Anorexigene şi hipertensiune pulmonară în Statele Unite: Rezultatele de la supravegherea hipertensiunii pulmonare din America de Nord. Piept 2000; 117:870-4.

Newman JH, Fanburg BL, Archer SL şi colab.: Hipertensiune arterială pulmonară. Direcţii viitoare. Raport al unui atelier naţional al Institutului Naţional al Inimii, Plămânilor şi Sângelui/Oficiul pentru Boli Rare. Circulation 2004;109:2947-52.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM şi colab.: Hipertensiune pulmonară primară: un studiu naţional prospectiv. Ann Intern Med 1987;107:216-23.

Grupul internaţional de studiu al hipertensiunii pulmonare primare. Studiul internaţional al hipertensiunii pulmonare primare (IPPHS). Chest 1994;105:37S-41S.

Yamane K, Ihn H, Asano Y şi colab: Caracteristicile clinice şi de laborator ale pacienţilor cu sclerodermie cu hipertensiune pulmonară. Rheumatology 2000;39:1269-71.

Speich R, Jenni R, Opravil M şi colab: Primary pulmonary hypertension in HIV infectie. Chest 1991;100:128-71.

Hadengue A, Benhayoun M, Lebrec D, et al: Portal hypertension complication portal hypertension. Prevalenţa şi relaţia cu hemodinamica splanhnică. Gastroenterologie 1991;100: 520-8.

D'Alonzo GG, Barst RJ, Ayres SM, et al: Supravieţuirea la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară: Rezultatele dintr-un registru prospectiv natural. Ann Intern Med 1991;115:343-9.

Oya H, Nagaya N, Uematsu M şi colab.: Prognostic slab şi factori înrudiţi la adulţii cu sindrom Eisenmenger. Am Heart J 2002;143:739-44.

Rich S, Kaufmann E, Levy PS: Efectul dozelor mari de blocante ale canalelor de calciu asupra supravieţuirii în hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 1992;327:76-81.

Sitbon O, Humbert M, Ioos V, et al: Cine beneficiază de terapia cu blocante ale canalelor de calciu în hipertensiunea pulmonară primară? Am J Respir Crit Care Med 2003;167:A440.

Moser KM, Auger WR, Fedullo PF: Hipertensiune pulmonară tromboembolica cronică a vaselor majore. Tiraj 1990; 81:1735-43.

Kreutzer J, Landzberg MJ, Preminger TJ şi colab.: Stenoze ale arterei pulmonare periferice izolate la adult. Circulation 1996;93:1417-23.

Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE şi colab.: Angioplastie pulmonară cu balon pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice. Tiraj 2001;103:10-13.

Wensel R, Optiz CF, Anker SD şi colab.: Evaluarea supravieţuirii la pacienţii cu hipertensiune pulmonară primară: importanţa testării de efort cardiopulmonar. Circulation 2002;106:319-24.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Supravieţuirea în hipertensiunea pulmonară primară. Impactul terapiei cu epoprostenol. Circulation 2002;106:1477-82.

Sitbon O, Humbert M, Jais X şi colab: răspuns pe termen lung la blocanţii canalelor de calciu în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică. Tiraj 2005;111:3105-11.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA şi colab. pentru grupul de studiu primar al hipertensiunii pulmonare: o comparaţie a epoprostenolului intravenos continuu (prostaciclină) cu terapia convenţională pentru hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 1996;334:296-301.

Shapiro SM, Oudiz RF, Cao T şi colab.: Hipertensiune pulmonară primară: efecte pe termen lung îmbunătăţite şi supravieţuire cu perfuzie intravenoasă continuă cu epoprostenol. J Am Coll Cardiol 1997;30:343-9.

19a. Sitbon O, Humbert M, Nunes H şi colab.: Infuzia de epoprostenol intravenoasă pe termen lung în hipertensiunea pulmonară primară: factori de prognostic şi supravieţuire. J Am Coll Cardiol 2002;40: 780-8.

Simonneau G, Barst RJ, Galie N şi colab.: Perfuzie subcutanată continuă de treprostinil, un analog de prostaciclină, la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:800-4.

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, şi colab.: Efectele sodiului bereraprost, un analog de prostaciclină oral, la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol 2002;39: 1496-1502.

Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V şi colab.: Terapia Beraprost pentru hipertensiune arterială pulmonară. J Am Coll Cardiol 2003;41:2119-25.

Olschewski H, Simonneau G, Galie N şi colab.: Iloprost inhalat în hipertensiune pulmonară severă. N Engl J Med 2002;347:322-9.

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ şi colab.: Terapia cu Bosentan pentru hipertensiunea arterială pulmonară. N Engl J Med 2002;346: 896-903.

Galie N, Ghofrani H, Torbicki A şi colab: Terapia cu citrat de sildenafil pentru hipertensiune arterială pulmonară. N Engl J Med 2005; 353:2148-57.

Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM: Factori care influenţează rezultatul hipertensiunii pulmonare primare. Br Heart J 1986;55:449-59.

Sandoval J, Gaspar J, Pulido T şi colab.: Septostomia atrială cu dilatare cu balon gradată în hipertensiune pulmonară primară severă: o alternativă terapeutică pentru pacienţii care nu răspund la tratamentul vasodilatator. J Am Coll Cardiol 1998;32:297-304.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S: Supravieţuirea în hipertensiunea pulmonară primară: impactul terapiei cu epoprostenol. Circulation 2002;106:1477-82.

28a. Mereles D, Ehlken N, Krevscher S, et al: Exerciţiile şi antrenamentul respirator îmbunătăţesc capacitatea de efort şi calitatea vieţii la pacienţii cu hipertensiune pulmonară cronică severă. Tiraj 2006; 114:1482-9.

Du L, Sullivan CC, Chu D şi colab.: Molecule de semnalizare în hipertensiunea pulmonară nonfamilială. N Engl J Med 2003; 348:500-9.

Newman JH, Wheeler L, Lane KB şi colab.: Mutaţie în gena receptorului II al proteinei morfogenetice osoase ca cauză a hipertensiunii pulmonare într-o familie mare. N Engl J Med 2001;345:319-24.

Trembath RC, Thomson JR, Machado RD şi colab: Caracteristicile genetice clinice şi moleculare ale hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu telangiectazie hemoragică ereditară. N Engl J Med 2001;345:325-34.

Lee SD, Shroyer KR, Markham NE şi colab.: Proliferarea celulelor endoteliale monoclonale este prezentă în hipertensiunea pulmonară primară, dar nu secundară. J Clin Invest 1998;101: 927-34.

Dorfmuller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, şi colab.: Chemokine RANTES în hipertensiunea arterială pulmonară severă. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:534-9.

Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB şi colab: Profile de coagulare şi fibrinolitice la pacienţii cu hipertensiune pulmonară severă. Chest 1996;110:710-17.

McLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S: 5-hidroxitriptamina şi circulaţia pulmonară: receptori, transportatori şi relevanţă pentru hipertensiunea arterială pulmonară. Br J Pharmacol 2000;131:161-8.

Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M şi colab: Inhibitorii de elastază şi metaloproteinazei matriceale induc regresia, iar antisensul tenascinei previne regresia bolii vasculare. J Clin Invest 2000;105:21-34.

Weiss BM, Zemp L, Seifert B, şi colab: Rezultatul bolii vasculare pulmonare în timpul sarcinii: O privire de ansamblu sistematică din 1978-1996. J Amer Coll Cardiol 1998;31:1650-7.

Capitolul 44

Prevenirea şi tratamentul endocarditei

Gail E. Peterson şi Christopher H. Cabell

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere 767

Diagnostic 767

Utilizarea ecocardiografiei în diagnostic şi

Managementul endocarditei 767

Terapia cu antibiotice 769

Identificarea pacienţilor cu risc de complicaţii ale endocarditei 769

Managementul complicațiilor infecţioase

Endocardita 772

Când să trimiteți pentru terapie chirurgicală 776

Infecţii legate de dispozitiv 778

Rezultate pe termen lung — Managementul supravieţuitorilor spitalului 778

Prevenirea 778

Direcţii viitoare 779

Concluzia 781

INTRODUCERE

La momentul în care Sir William Osler a susţinut în mod elocvent Prelegerile Gulstonian în 1885, înţelegerea endocarditei infecţioase (EI) se baza pe observaţii clinice, constatări autopsie şi mici serii de cazuri. Chiar şi astăzi, cunoştinţele noastre despre această boală se bazează în primul rând pe serii de cazuri tradiţionale cu un număr relativ mic de pacienţi. Nu au fost efectuate studii randomizate pentru a testa strategiile de prevenire şi există puţine studii randomizate pentru tratamentul EI. Ca rezultat, ghidurile de practică clinică1-3 se bazează în mare măsură pe opinia experţilor şi pe experienţa practică, mai degrabă decât pe medicină bazată pe dovezi, bazată pe studii la scară largă. Studiul EI este îngreunat în continuare deoarece este o boală relativ rară, implică diverşi factori de risc subiacente, afectează populaţii eterogene de pacienţi şi implică o gamă largă de microorganisme infectante.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul EI a avansat în ultimul secol odată cu evoluţia criteriilor standardizate de diagnostic. În 1994, David Durack şi colegii4 de la Universitatea Duke au descris pentru prima dată noi criterii de diagnostic care au încorporat constatări ecocardiografice şi antecedente de consum de droguri intravenoase.

Utilitatea clinică, sensibilitatea şi specificitatea criteriilor Duke au fost validate în mod independent şi s-au dovedit a avea performanţe superioare în comparaţie cu criteriile mai vechi care nu folosesc ecocardiografia.5-7 Pe măsură ce epidemiologia EI a evoluat şi înţelegerea de bază a procesului bolii s-a îmbunătăţit, au fost propuse modificări ale criteriilor Duke. Criteriile majore au fost extinse pentru a include bacteriemia nosocomială Staphylococcus aureus (S. aureus) şi criteriile serologice pentru Coxiella burnetii.8 La criteriile minore au fost adăugate splenomegalie, creşteri ale proteinei C reactive, creşteri ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor şi prezenţa cateterelor intravenoase rezidente.

UTILIZAREA ECOCARDIOGRAFII ÎN DIAGNOSTICUL ŞI MANAGEMENTUL ENDOCARDITEI

Ecocardiografia, care oferă o vizualizare excelentă a anatomiei cardiace, a contribuit la diagnosticarea şi detectarea mai devreme a complicaţiilor. Leziunea caracteristică a EI este o vegetaţie (Fig. 44-1A) care este evidentă în 67% până la 86% din cazurile de IE determinată.10-12 Vegetaţiile apar de obicei pe partea de joasă presiune a unui jet turbulent de mare viteză şi sunt adesea însoţite de alte anomalii hemodinamice sau anatomice. Când infecţia invadează structurile învecinate, poate rezulta un abces (vezi Fig. 44-1C). Aceasta implică cel mai frecvent rădăcina aortică şi inelul mitral anterior şi se poate extinde în septul ventricular sau atrial, tractul de ieşire al ventriculului drept şi valva mitrală anterioară. Extensia perianulară poate duce la necroză tisulară şi în cele din urmă poate duce la comunicarea între zonele care sunt externe camerelor cardiace. Invazia perianulară care apare în cadrul unei proteze valvulare poate duce la dehiscenţă valvulară şi regurgitare perivalvulară (vezi Fig. 44-1B).

Ecocardiografia transtoracică (ETT) se efectuează cu uşurinţă, neinvazivă şi nu necesită sedare conştientă, dar la 10% până la 15% dintre adulţi transmiterea sunetului este compromisă, prin interferenţa atenuării ţesutului sau a aerului, sau ambele, şi duce la o rezoluţie spaţială slabă. Ecocardiografia transesofagiană (TEE) este mai invazivă şi mai intensivă în muncă, dar are o capacitate îmbunătăţită de a detecta vegetaţiile mai mici şi complicaţiile endocarditei. Sensibilitatea şi specificitatea pentru TTE şi TEE sunt prezentate în Tabelul 44-1.

În timpul evaluării iniţiale a pacienţilor cu suspiciune de EI, modul adecvat de utilizare a ecocardiografiei depinde, parţial, de probabilitatea anterioară de boală.13,14 Constatările clinice care sugerează EI sunt enumerate în Tabelul 44-2. La pacienţii cu o probabilitate foarte scăzută de EI pe baza datelor clinice, este puţin probabil ca rezultatele ecocardiografice să modifice managementul pacientului.15,16 Criteriile clinice care

sugerează o probabilitate mai mare de EI includ fenomene vasculitice sau embolice, prezența accesului venos central, prezența valvei protetice, IV recentă.

consumul de droguri și hemoculturi pozitive. Atunci când aceste criterii sunt absente în mod colectiv, probabilitatea de a găsi dovezi ecocardiografice de endocardită este puțin probabilă.17 Heidenreich și asociații13 au căutat să răspundă la întrebarea ce formă de ecocardiografie să selecteze cu analiza arborelui de decizie și modelarea Markov, folosind date publicate pentru a simula costurile îngrijirii și rezultatele pacienților suspectați de EI. Pe baza acestei analize, TEE s-a dovedit a fi rentabil pentru pacienții cu o probabilitate pretestare în intervalul intermediar (adică, pacienți cu condiții predispozante și bacteriemie tipică pentru EI), în timp ce TTE a fost mai bun doar pentru acei pacienți cu o probabilitate anterioară foarte scăzută de EI. ETE este favorizată de multe instituții pentru evaluarea majorității pacienților cu bacteriemie S. aureus și există dovezi care susțin că terapia ghidată de ETE este rentabilă pentru pacienții cu infecții cu S. aureus asociate cateterului.14

Deoarece ETE este mai sensibilă în detectarea complicațiilor EI, cum ar fi extensia perivalvulară și perforarea valvei, ar trebui utilizat la pacienții cu risc pentru aceste complicații. Astfel de pacienți includ cei care prezintă ICC, care dezvoltă un nou bloc cardiac și care au febră persistentă sau bacteriemie în timpul terapiei antimicrobiene adecvate. ETE ar trebui să fie, de asemenea, utilizat ca examinare inițială în stabilirea prezenței valvelor protetice și a dispozitivelor intracardiace din cauza sensibilității scăzute pentru diagnosticarea infecției în aceste condiții (~25%) cu TTE. Când pacienții îndeplinesc criteriile Duke modificate pentru probabilitatea EI înainte de imagistică, ETE este de obicei cel mai rațional pas următor pentru diagnostic.

În anumite situații clinice, TEE poate fi de preferat ca studiu inițial față de TTE, prezentat în Tabelul 44-3. Asociația Americană a Inimii (AHA) recomandă ca TEE să fie efectuată la toți pacienții care au o suspiciune clinică ridicată de EI și

Tabelul 44-1 Sensibilitatea și specificitatea ecocardiografiei în diagnosticul endocarditei infecțioase

NVE, endocardită valvulară nativă; PVE, endocardită de valvă protetică; Sn, sensibilitate; Sp, specificitate.

Date de la NVE,187'191 PVe187,192-195 abces.189,196,197

Tabelul 44-2 Constatări clinice care ridică suspiciuni pentru EI (modificat din ghidurile ESC)

Suflu nou sau anomalie valvulară

Embolie fără origine cunoscută

Sepsis fără origine cunoscută

Hematurie, glomerulonefrită, infarct renal

Febră cu oricare dintre următoarele:

Dispozitiv cardiac sau valvă protetică pe loc

Predispoziţie pentru IE

Noua tulburare de conducere

Noua insuficienţă cardiacă congestivă

Organisme de creştere a culturilor de sânge tipic pentru EI

Infiltrate pulmonare multiple sau variabile

Abces al rinichilor, splinei sau coloanei vertebrale fără origine clară

ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; IE, endocardită infecţioasă. Date de la Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, şi colab: Ghid pentru prevenirea, diagnosticul şi tratamentul endocarditei infecţioase rezumat executiv; grupul operativ pentru endocardita infecţioasă al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2004;25: 267-76.

care prezintă un risc ridicat de complicaţii. Un arbore de decizie pentru a ajuta la alegerea iniţială a imagisticii în contextul suspectării EI este prezentat în Figura 44-2. Dacă ETE iniţial este negativ sau nediagnostic, se recomandă un studiu de urmărire dacă EI continuă să fie suspectată la 7 până la 10 zile după primul studiu.

Imaginile ecocardiografice trebuie interpretate numai împreună cu constatările clinice. Examinarea imaginilor ecocardiografice izolat poate duce la rezultate atât fals pozitive, cât şi fals negative. Studiile fals negative pot rezulta din vegetaţii mai mici decât limitele rezoluţiei imagistice, pierderea recentă a vegetaţiei care s-a embolizat sau umbrirea acustică de la o valvă puternic calcifiată sau protetică. Studiile falspozitive apar la pacienţii cu boală valvulară mixomatoasă severă, corde rupte, endocardită trombotică nebacteriană (marantică), endocardită Libman-Sacks, tumori cardiace sau excrescenţe Lambl (marcaje mici care apar pe 70% până la 90% din valvele cardiace adulte).

TERAPIA ANTIBIOTICE

Piatra de temelie a terapiei cu antibiotice este izolarea microorganismului adecvat. Testarea sensibilităţii ajută la alegerea şi calea adecvată a terapiei cu antibiotice. De bază

Tabelul 44-3 Situaţii în care TEE este de preferat TTE

Valve protetice

Dispozitive intracardiace (stimulator cardiac, ICD)

Pacienţi cu risc crescut de complicaţii

Staphylococcus aureus, infecție fungică, EI anterioară, nou bloc cardiac, boală cardiacă congenitală cianotică, șunturi sistemice la pulmonare, răspuns slab la antimicrobiene

Suspiciune clinică intermediară de EI

Bacteremie inexplicabilă cu coci gram-pozitivi, S. aureus asociat cateterului, CDI cu febră sau bacteriemie

Îndeplinirea criteriilor modificate pentru posibil IE

Când imaginile TTE sunt inadecvate

IE, endocardită infecţioasă; ETE, ecocardiografie transesofagiană; TTE, ecocardiografie transtoracică.

principiile terapiei cu antibiotice includ necesitatea agenţilor bacteriocizi, administraţi pe o durată adecvată şi în doze care au ca rezultat niveluri serice previzibile şi terapeutice. Majoritatea pacienților cu endocardită valvulară nativă (ENV) sunt trataţi cu o cură de antibiotice de 4 săptămâni. Pacienţii cu risc mai mare de complicaţii şi recădere, cum ar fi endocardita valvulară protetică (PVE), sunt trataţi cel puţin 6 săptămâni, indiferent dacă se efectuează o intervenţie chirurgicală. La pacienţii selectaţi, cum ar fi cei cu streptococi din grupul viridans foarte sensibili sau EI din partea dreaptă necomplicată din cauza S. aureus sensibil la meticilină (MSSA), un curs de 2 săptămâni de terapie cu antibiotice are ca rezultat rate mari de vindecare fără recurenţă substanţială2,18,19. de droguri injectate. Speciile de stafilococ sunt cei mai frecventi agenți patogeni la această populaţie de pacienţi. Cu toate acestea, utilizatorii de pentazocină sunt expuşi riscului de infecţii cu Pseudomonas, în timp ce cei care folosesc heroină brună dizolvată în suc de lămâie sunt expuşi riscului de infecţie cu speciile de Candida. Pacienţii cu IVDU care au şi boală valvulară de bază sau EI pe partea stângă sunt expuşi riscului de infecţii streptococice şi enterococice. Detaliile terapiei cu antibiotice recomandate pentru cele mai frecvente organisme infectante din EI sunt discutate în mai multe recenzii şi sunt rezumate în tabelele 44-4 şi 44-5.2,3,20.

Cea mai frecventă cauză a EI cu cultură negativă este terapia antimicrobiană anterioară. În cadrul terapiei antimicrobiene concomitente, întreruperea antibioticelor şi aşteptarea timp de 3 zile pentru a extrage hemoculturi în timpul evaluării pentru suspiciunea de EI este mai probabil să producă agentul patogen etiologic. Cu toate acestea, în anumite situaţii (de exemplu, ICC, noi anomalii de conducere, embolie) terapia cu antibiotice empirică trebuie începută fără întârziere. Terapia antibiotică recomandată pentru endocardita cu cultură negativă este găsită în Tabelul 44-6.

IDENTIFICAREA PACIENȚILOR CU RISC PENTRU COMPLICAȚII ALE ENDOCARDITEI

În ciuda progreselor în terapia medicală şi chirurgicală şi a metodelor de diagnostic mai bune, ratele mortalităţii cauzate de EI nu s-au schimbat semnificativ din 1950. Motivul lipsei de îmbunătăţire a rezultatelor este legat în mare parte de schimbările în

Risc inițial scăzut pentru pacient și suspiciune clinică scăzută

IE Suspectat

Risc iniţial ridicat de brevet

Suspiciune clinică moderată până la ridicată
sau
Candidat pentru imagistică dificilă

TEE iniţial

Suspiciunea scăzută persistă

Căutaţi altă sursă

eu

Suspiciune crescută în timpul cursului clinic

TEE

1

Funcţii de eco cu risc ridicat*

I TEE pentru Detectarea Complicaţiilor

eu

+

Rx

eu

Rx

Fără caracteristici de eco cu risc ridicat*

eu

Fără TEE decât dacă starea clinică se deteriorează

+ I Rx

Ridicat

Suspiciunea Persista

eu

Căutaţi altă sursă de simptome

+

Rx

Repetaţi
TEE

r

eu

Căutaţi altă sursă

+

!

Diagnostic alternativ stabilit

Urmărirea TEE sau TTE pentru
a reevalua vegetaţiile,
complicaţiile sau răspunsul la Rx,
aşa cum este indicat clinic

Figura 44-2 O abordare a utilizării diagnostice a ecocardiografiei. * Caracteristicile ecocardiografice cu risc ridicat includ vegetaţii mari sau mobile, sau ambele; insuficienţă valvulară; sugestie de extensie perivalvulară; sau disfuncţie ventriculară secundară (vezi text). ^ De exemplu, un pacient cu febră şi un suflu cardiac cunoscut anterior şi fără alte stigmate ale EI. *Riscurile iniţiale ridicate ale pacientului includ protezarea valvelor cardiace, multe boli cardiace congenitale, endocardită anterioară, suflu nou, insuficienţă cardiacă sau alte stigmate ale endocarditei. Rx indică tratament cu antibiotice pentru endocardită. (Redesenat din Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al: Diagnostic and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998;98:2936.)

epidemiologia EI. În mod paradoxal, progresul medical a contribuit şi el la o evoluţie a spectrului EI. Odată cu progresele în tehnologie medicală, endocardita trece de la o boală subacută la una acută, agresivă, implicând tot mai mult vârstnicii, pacienţii care primesc hemodializă şi cei cu dispozitive cardiace protetice.

Populaţia SUA îmbătrâneşte, iar pacienţii vârstnici constituie un grup deosebit de vulnerabil din cauza comorbidităţilor asociate cu bolile medicale la o vârstă înaintată. Incidenţa endocarditei la vârstnici este de 4 până la 9 ori mai mare decât în populaţia generală şi a crescut în ultimul deceniu.21-23 Endocardita la vârstnici este asociată cu o rată mai mare a mortalităţii variind de la 17% la 28%24-26 şi cu un risc mai mare de complicaţii comparativ cu endocardita la pacienţii mai tineri. Acest lucru poate fi legat de o incidenţă mai mare a bolii comorbide la această populaţie, împreună cu agenţi patogeni mai agresivi. În cel puţin un studiu, terapia chirurgicală precoce la pacienţii vârstnici cu EI a fost asociată în mod independent cu o mortalitate mai mică în spital.26

Incidenţa EI la pacienţii care primesc hemodializă a crescut, de asemenea, în ultimul deceniu. Pacienţii cu hemodializă au o creştere de cinci ori a incidenţei bolii valvulare27, iar incidenţa EI la pacienţii cu hemodializă este de 50 până la 70 de ori mai mare decât în populaţia generală.11,28,29 O analiză a tendinţei bazei de date Duke IE a arătat că nu numai că proporţia totală a cazurilor de EI care apar la pacienţii cu hemodializă a crescut, ci şi că a crescut în perioada hemodializată10. Cel mai bun predictor al S. aureus ca microorganism infectant.30 Din cauza organismelor mai agresive şi a bolii comorbide subiacente, ratele de deces în spital şi la un an sunt ridicate la pacienţii cu hemodializă (23% până la 52% şi, respectiv, 38% până la 75%). (IRST), febră la internare, leucocite crescute, EI multivalve, calcificare inelară mitrală sau insuficienţă mitrală severă în cadrul EI valvei mitrale, regurgitare aortică severă în cadrul IE valvulară aortică şi hemoculturi negative. pacient. Cu toate acestea, vancomicina exercită doar un efect bactericid lent şi este mai puţin activă decât Ş-lactamele pentru MSSA. În plus, există o îngrijorare justificată că utilizarea excesivă

a acestui agent va duce la apariţia microorganismelor rezistente la vancomicină. Atunci când este instalat un cateter tunelat sau un alt cateter central, trebuie depus toate eforturile pentru a îndepărta cateterul, deoarece vindecarea este puţin probabilă atunci când se încearcă salvarea cateterului.36 Într-un studiu cu un singur centru, intervenţia chirurgicală valvulară a fost găsită a fi un predictor advers al rezultatului (mortalitate 75% faţă de 40% trataţi medical), ridicând îngrijorarea cu privire la utilizarea recomandărilor tradiţionale pentru hemodia34.

Deşi diabetul zaharat este asociat cu un prognostic advers în populaţia hemodializată, impactul asupra ratei mortalităţii la pacienţii fără boală renală în stadiu terminal este

A continuat

Tabel 44-4 Terapia antimicrobiană recomandată pentru microorganismele comune în endocardita infecţioasă—continuare

Doza de vancomicină trebuie ajustată pentru a obţine un vârf la 1 oră după finalizarea perfuziei de 30-45 mcg/mL şi un minim de 10-14 mcg/ml. Doza mai mare de 2 g/24 ore este acceptabilă dacă concentraţiile serice inadecvat de scăzute.

Doza de gentamicină trebuie ajustată pentru a obţine un vârf de 3-4 mcg/ml şi minim < 1 mcg/ml atunci când sunt utilizate 3 doze divizate. Nomograma utilizată pentru o singură doză zilnică.

Consultaţi referinţa pentru dozarea la copii.

PCN, penicilină.

Date modificate din referinţele 200-202.

Tabelul 44-5 Terapia antimicrobiană recomandată pentru endocardita infecţioasă enterococică

Doza de vancomicină trebuie ajustată pentru a obține un vârf la 1 oră după finalizarea perfuziei de 30-45 mcg/ml și un minim de 10-14 mcg/ml. Doza mai mare de 2 g/24 ore este acceptabilă dacă concentrațiile serice inadecvat de scăzute.

Doza de gentamicină trebuie ajustată pentru a obține un vârf de 3-4 mcg/ml și minim < 1 mcg/ml atunci când sunt utilizate 3 doze divizate. Nomograma utilizată pentru o singură doză zilnică.

Consultați referința pentru dozarea la copii.

PCN, penicilină.

Date modificate din referințele 200-202.

Tabelul 44-6 Terapia antimicrobiană recomandată pentru endocardita infecțioasă cu cultură negativă, inclusiv Bartonella

Doza de vancomicină trebuie ajustată pentru a obține un maxim la 1 oră după finalizarea perfuziei de 30-45 mcg/ml și un minim de 10-14 mcg/ml. Doza mai mare de 2 g/24 ore este acceptabilă dacă concentrațiile serice inadecvat de scăzute.

Doza de gentamicină trebuie ajustată pentru a obține un vârf de 3-4 mcg/ml și minim < 1 mcg/ml atunci când sunt utilizate 3 doze divizate. Nomograma utilizată pentru o singură doză zilnică.

Consultați referința pentru dozarea la copii.

Date modificate din referințele 200-202.

după intervenția chirurgicală în faza acută este mult mai mică decât rata mortalității prin CHF necontrolat.60-62

Abces

Extensia dincolo de foliole apare în 8% până la 40% din NVE,63-66 cel mai frecvent în regiunea inelară aortică și a fost raportată la 56% până la 100% dintre pacienții cu PVE.54,66-69 Invazia perianulară este mai frecventă în valvulele bioprotetice în primul an postoperator, în comparație cu valvele mecanice, comparativ cu valvele postoperatorii. de timp de la implantare.70

Predictorii semnificativi ai abcesului includ implicarea valvei aortice, consumul de droguri IV și noul bloc atrioventricular (AV) sau bloc de ramură. rate de mortalitate de 31% comparativ cu 15% la pacienții fără bloc.73 Extensia perianulară este mai frecventă la

pacienţii cu S. aureus IE74 şi trebuie suspectată la pacienţii cu NVE cu infecţie necontrolată sau deteriorare hemodinamică acută. Toţi pacienţii cu PVE care implică valva aortică prezintă un risc ridicat de abces şi trebuie evaluaţi agresiv.

Livrarea antibioticelor în ţesutul extravalvular este dificilă, iar din acest motiv rata mortalităţii pacienţilor cu abces trataţi medical poate ajunge la 75% sau mai mare.74-76 Ca urmare, terapia chirurgicală este preferată în majoritatea cazurilor de formare a abcesului, cu rate de mortalitate operatorie la mulţi,77,78 dar nu la toţi, seriile59 nu s-au operat semnificativ fără abcese. Dacă procedura chirurgicală este radicală, ducând la rezecţia completă a cavităţii abcesului şi restabilirea hemodinamicii aproape normale, abcesul prechirurgical nu este un predictor al mortalităţii chirurgicale precoce sau al ratei de reinfecţie.79 Un număr mic de pacienţi cu abcese pot fi trataţi medical cu condiţia să fie urmaţi de TEE în serie pentru progresia bolii. Contraindicaţiile pentru managementul medical includ blocul cardiac, regurgitarea valvulară şi dehiscenţa. Dacă oricare dintre aceste afecţiuni apare în timpul managementului medical, trebuie urmărită intervenţia chirurgicală promptă.80

Evenimente embolice

Incidenţa evenimentelor embolice semnificative clinic variază de la 22% la 50%81-86 şi, în evaluările prospective vizate, este mai aproape de 50%.87 Accidentul vascular cerebral reprezintă 50% până la 65% din aceste cazuri şi contribuie major la ratele de morbiditate şi mortalitate asociate cu EI.88 Majoritatea accidentelor vasculare cerebrale diagnosticate înainte de începerea tratamentului cu antibiotice sunt prevenite88. accidentele vasculare cerebrale", definite ca cele care apar după iniţierea tratamentului, apar devreme. Frecvenţa emboliei scade dramatic după iniţierea terapiei cu antibiotice.49

Dimensiunea vegetaţiei, morfologia şi locaţia au fost asociate cu riscul embolic. Într-o meta-analiză a 10 studii care au implicat un total de 738 de pacienţi, 37% dintre cei 323 de pacienţi cu vegetaţii > 10 mm în diametru au prezentat embolie, un risc de aproape 3 ori mai mare decât la pacienţii cu vegetaţii mai mici.90 Unii cercetători au descoperit că vegetaţiile mari au prezis în mod independent evenimente embolice doar la grupul de viridans cu risc crescut de infecţie cu streptococ. de embolie indiferent de dimensiunea vegetaţiei.81,83

Dovezile indică faptul că vegetaţiile de pe valva mitrală (în special de foliolă anterioară) sunt asociate cu cel mai mare risc de embolism şi accident vascular cerebral (21% până la 32% cu valva mitrală IE vs. 11% până la 15% cu valva aortică IE).11,89 Gradul de mobilitate a vegetaţiei poate prezice, de asemenea, atunci când incidenţa emboliilor silenţioase (risc embolic atât. evaluate prin tomografii cerebrale şi toracoabdominale) şi sunt incluse embolii aparente clinic, rata evenimentelor embolice este deosebit de mare (83%) în cadrul vegetaţiilor mari (>15 mm) şi mobile.83

Este importantă dezvoltarea modelelor de risc care să permită stratificarea adecvată a pacienţilor cu endocardită. Factorii de risc clinic care cresc riscul de embolizare sunt

prezentaţi în Tabelul 44-7. Factorii noi care pot influenţa riscul includ moleculele de adeziune circulante, care pot fi predictori mai puternici ai tromboembolismului în endocardită decât caracteristicile ecocardiografice.92 În plus, parametrii de coagulare, anticorpii antifosfolipidici şi activarea celulelor endoteliale au fost, de asemenea, asociaţi cu evenimente tromboembolice. există dovezi că CRP joacă un rol în activarea cascadei de coagulare prin inducerea producţiei monocitelor de factor tisular.94 Identificarea factorilor de risc asociaţi cu embolie poate fi utilă în selectarea pacienţilor care ar putea beneficia de terapia chirurgicală precoce.

Deşi practica actuală sugerează ca intervenţia chirurgicală să fie efectuată după 2 sau mai multe evenimente embolice care au loc la terapia cu antibiotice, mulţi experţi susţin o intervenţie chirurgicală mai devreme; cu toate acestea, dovezile care să susţină această poziţie sunt limitate. Dacă

pacientul are o altă indicaţie pentru terapie chirurgicală, cum ar fi insuficienţa valvulară semnificativă sau ICC, decizia este mai uşoară deoarece intervenţia chirurgicală va atinge un obiectiv dublu. De asemenea, intervenţia chirurgicală poate fi luată în considerare în urma unui singur episod embolic la pacienţii cu vegetaţie persistentă când riscul de embolism repetat, pe baza parametrilor clinici, microbiologici sau ecocardiografici, este considerat a fi ridicat. Nu este clar dacă intervenţia chirurgicală este justificată în prezenţa unei vegetaţii mobile mari, fără dovezi de embolie. Cu toate acestea, atunci când scopul este de a preveni evenimentele embolice, intervenţia chirurgicală este cel mai bine efectuată precoce, deoarece rata emboliei scade semnificativ după primele 1 până la 2 săptămâni de tratament medical.86

Anevrisme micotice

Apar în 1,2% până la 5% din EI, anevrismele micotice (AM) rezultă din embolizare la nivelul vaselor vasorum cu răspândirea infecţiei în intimă şi prin peretele vasului.95,96 Ele sunt asociate cu o rată crescută a mortalităţii care variază de la 30% pentru nerupte până la 80% pentru rupte. pot fi implicate şi arterele viscerale şi arterele extremităţilor. În absenţa semnelor sau simptomelor, screening-ul de rutină pentru MA nu este indicat. Când sunt prezente simptome care sugerează MA (deficienţe neurologice focale sau dureri de cap severe localizate), un RMN este adesea efectuat ca pas iniţial. Cu toate acestea, angiografia este procedura de diagnostic de elecţie.95

Odată stabilit diagnosticul de AM intracranian, se recomandă monitorizarea cu angiograme seriate, cu reparare promptă dacă anevrismul se măreşte sau sângerează. Terapia endovasculară este mai puţin invazivă şi este o alternativă viabilă la tăierea sau ligatura chirurgicală. MA intracraniene se vindecă adesea cu terapie medicală. Cu toate acestea, anevrismele micotice extracraniene se rup de obicei dacă nu sunt tratate şi se recomandă repararea preventivă. Diagnosticul este adesea o constatare incidentală; de exemplu, simptomele rupturii extracraniene a MA includ diaree masivă (ruperea unui MA în intestin) sau hematurie şi creşterea tensiunii arteriale (ruperea unui AM renal).

Infecţii ale valvei protetice

IE de valvă protetică poate fi devastatoare. Frecvenţa crescută a invaziei paravalvulare, în special în PVE precoce, are ca rezultat o incidenţă mai mare a complicaţiilor cum ar fi insuficienţa cardiacă, febră persistentă sau noi anomalii de conducere în comparaţie cu NVE. Ratele de mortalitate raportate pentru PVE variază de la 5% la 69%, majoritatea studiilor sugerând o rată de 20% până la 30%.12,98-106 PVE precoce (definită ca având loc în primul an postoperator) este asociată cu o rată a mortalităţii deosebit de ridicată12 şi este mai probabil să fie asociată cu invazie paravalvulară şi hemodinamic semnificative din punct de vedere hemulodinamic.

Frecvenţa PVE este cea mai mare în primele 3 luni după implantare, rămâne ridicată până în luna a şasea şi scade treptat până la o rată relativ constantă de 0,3% până la 0,8% pe an la 12 luni şi după aceea. diferenţa ratelor de infecţie între cele două tipuri de valve la 5 ani postoperator.108,109 Pacienţii cu valve protetice care dezvoltă bacteriemie nosocomială prezintă un risc crescut de a dezvolta PVE, cu o rată de incidenţă de 11%.110.

Utilizarea terapiei anticoagulante este controversată. Experţii sunt de acord că nu există niciun rol pentru introducerea anticoagulării pentru pacienţii care altfel nu o necesită. Cei mai mulţi clinicieni cu experienţă continuă administrarea de anticoagulare în timpul terapiei pentru IE valvulară mecanică. Această abordare a fost pusă sub semnul întrebării, în special la populaţiile de pacienţi care prezintă un risc ridicat de embolism (de exemplu, infecţia cu S. aureus) în primele 1 până la 2 săptămâni de terapie.111 La pacienţii cu S. aureus PVE cu embolie, se recomandă întreruperea anticoagulării pentru o perioadă de 2 săptămâni. orice reducere a embolizării la pacienţii care primesc terapie cu aspirină. În special, în acel studiu, pacienţii care au primit terapie cu aspirină au avut o rată mare de complicaţii hemoragice.112 Prin urmare,

Tabelul 44-8 Indicaţii pentru terapia chirurgicală

ICC moderată până la severă din cauza disfuncţiei valvei

Extinderea infecţiei în structurile adiacente Formarea fistulelor

Ruptură în pericard Nouă tulburare de conducere Abces

Proteză instabilă în PVE

Bacteremie persistentă sau febră în ciuda terapiei antimicrobiene adecvate

Nu există un tratament antibiotic eficient disponibil

NVE cu organisme greu de tratat

Coxiella burnetii, Brucella, Pseudomonas aeruginosa din partea stângă, infecţii fungice

PVE cauzată de S. aureus, enterococi multirezistenţi, ciuperci, Pseudomonas aeruginosa, specii Brucella, Coxiella burnetii

Microorganisme distructive (S. lugdunensis)

PVE cu cultură negativă cu febră inexplicabilă > 10 zile

PVE cu recidivă în ciuda terapiei optime

Foarte mari (>10 mm), vegetatii foarte mobile

Creşterea dimensiunii vegetaţiei pe terapie antimicrobiană

Vegetaţie mare (>20 mm) pe valva tricuspidă cu embolii pulmonari septici

Date de la referinţele 203-208. utilizarea de rutină a aspirinei nu este recomandată în scopul prevenirii evenimentelor embolice.20

Anumite descoperiri clinice ajută la identificarea pacienţilor care prezintă un risc ridicat de complicaţii şi deces atunci când sunt trataţi numai cu terapie medicală. Pacienţii care dezvoltă oricare dintre următoarele sunt expuşi unui risc ridicat de complicaţii semnificative (inclusiv deces) şi este puţin probabil să răspundă la terapia medicală: suflu patologic sau insuficienţă cardiacă moderată până la severă ca urmare a disfuncţiei valvei, febră mai mult de 10 zile în ciuda terapiei medicale adecvate, bloc cardiac nou debut sau dovezi ecocardiografice de abces, intervenţie chirurgicală sau adaos de supapă141. planul de tratament pentru pacienţii cu risc ridicat are ca rezultat rate mai mari de supravieţuire, mai puţine recăderi şi mai puţine reinterne pentru intervenţii chirurgicale de valvă. a prezenţei complicaţiilor cardiace.117 Indicaţiile pentru terapia chirurgicală a PVE nu sunt absolute şi trebuie implementate cu o atenţie deosebită la riscurile şi beneficiile relative pentru un anumit pacient. De exemplu, există dovezi observaţionale care susţin terapia medicală numai pentru pacienţii cu PVE cu debut tardiv cauzat de streptococi viridans, grupul HACEK sau enterococi fără dovezi de invazie paravalvulară sau disfuncţie valvulară.120 Dacă se urmăreşte numai terapia medicală, este necesară o urmărire frecventă.

CÂND SE CONSULTE PENTRU TERAPIE CHIRURGICALE

Terapia chirurgicală este necesară în faza incipientă a EI la 20% până la 40% dintre pacienţi în total şi într-un procent şi mai mare de cazuri de pacienţi cu valvă mitrală IE42,49,60,98,121,122. Experienţele publicate de intervenţie chirurgicală în timpul EI activă arată rate de mortalitate operativă variind de la 5% la 16-16% din ani, cu o rată actuarială de supravieţuire. 75% şi 61%, respectiv.48,50,51,57,59,79,121,123 Prin comparaţie, ratele de mortalitate pentru aceleaşi proceduri operatorii sunt mai mici atunci când sunt efectuate din alte motive decât IE.50,121 Indicaţiile obişnuite pentru intervenţii chirurgicale sunt prezentate în Tabelul 44-8.

Decizia pentru terapia chirurgicală nu trebuie să se bazeze pe indicaţii absolute, ci mai degrabă pe evaluări clinice în serie, rezultate microbiologice (inclusiv hemoculturi de supraveghere pentru terapia adecvată) şi rezultate ecocardiografice (Fig. 44-3). În general, eşecul tratamentului nu trebuie presupus decât dacă (1) febra persistă mai mult de 7 zile

sau (2) hemoculturile rămân pozitive după 7 zile de terapie antibiotică adecvată şi căutarea infecţiei metastatice este negativă.

Rezultatele intervenţiei chirurgicale depind de mulţi factori, inclusiv starea preoperatorie a pacientului, momentul intervenţiei chirurgicale, tehnicile chirurgicale şi managementul postoperator. Predictorii preoperatori ai mortalităţii includ clasificarea NYHA, vârsta şi prezenţa insuficienţei renale.51,57,59,79,123,124 Boala agresivă de durată mai scurtă, aşa cum se întâmplă cu S. aureus, este, de asemenea, asociată cu o mortalitate crescută.23

Intervenţia chirurgicală precoce în faza acută, în special în prezenţa infecţiei necontrolate, poate părea riscantă din cauza preocupărilor legate de plasarea materialului protetic într-un câmp puternic infectat, cu potenţialul de eşec şi reapariţie a EI. Unii investigatori au raportat că inter-

intervenţia în faza acută a EI a fost asociată cu un risc crescut de PVV persistente sau recurente precoce.50,118,125 În schimb, alţii au considerat că acest lucru nu este adevărat,60,62,119,126,127, în special pentru boala valvulară mitrală.118,121 Cu experienţă în creştere şi rezultate bune, există o tendinţă de operaţie mai precoce la pacienţii cu EI. Rezultatul chirurgical final pare să aibă o legătură mică cu durata şi intensitatea terapiei cu antibiotice înainte de intervenţia chirurgicală.57,59,60,123,128-130 Cu toate acestea, este important ca concentraţiile bactericide adecvate de antibiotice să fie prezente pentru a ucide bacteriile care intră în circulaţie în timpul debridarii chirurgicale. În general, atunci când este indicată intervenţia chirurgicală, prognosticul se îmbunătăţeşte dacă intervenţia chirurgicală este efectuată devreme înainte ca starea generală a pacientului să se deterioreze.60,68,98.

Niciun studiu randomizat nu a arătat un beneficiu cu terapia chirurgicală. Atunci când pacienţii care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale sunt asimilaţi cu atenţie utilizând scorul înclinaţiei pentru a reduce părtinirea tratamentului, intervenţia chirurgicală într-un grup divers de pacienţi cu EI este asociată cu o reducere cu 50% a ratei mortalităţii la 6 luni faţă de terapia medicală singură, deşi aproape tot acest beneficiu a apărut la pacienţii care au avut ICC moderat până la sever.58

Toţi pacienţii cu simptome neurologice trebuie să fie supuşi CT a creierului pentru a clarifica natura şi amploarea bolii şi pentru a identifica hemoragia înainte de a fi supuşi terapiei chirurgicale pentru EI. Angiografia cerebrală este recomandată pentru pacienţii cu semne CT de hemoragie, deoarece 10% până la 50% dintre aceşti pacienţi vor avea un AM rupt.131,132 O AM ruptă trebuie rezecata, tăiată sau embolizată înainte de intervenţia chirurgicală a valvei.131.

După ce a avut loc un accident vascular cerebral, riscul pacientului pentru posibile leziuni neurologice suplimentare în timpul bypass-ului cardiopulmonar devine o îngrijorare. Unii autori susţin că înlocuirea valvulară poate fi efectuată la 72 de ore sau mai târziu după un infarct cerebral ischemic cu risc scăzut de accident vascular cerebral perioperator în absenţa hemoragiei.133 Totuşi, într-un studiu retrospectiv multicentric care a implicat 181

de pacienţi cu complicaţii cerebrale, care au suferit intervenţii chirurgicale pentru EI, riscul de scădere a riscului de exacerbare neurologică a persistat săptămânal14. timpul indiferent de tipul de accident vascular cerebral; La 15 şi 28 de zile după accident vascular cerebral, ratele de exacerbare au fost de 10%, respectiv 2,3%. Majoritatea investigatorilor recomandă să se permită un interval de 2 până la 3 săptămâni între evenimentele neurologice şi operaţia cardiacă.131,135.

Alegerea tehnicii chirurgicale joacă un rol important în rezultatele pe termen scurt şi lung. Repararea valvei mitrale şi utilizarea homografelor în poziţie aortică, chiar şi în prezenţa infecţiei active, pot reduce incidenţa recidivei infecţioase.51,67,136,137 În cadrul EI valvei mitrale, reparaţia valvulară trebuie efectuată ori de câte ori este posibil, deoarece este asociată cu o rată mai mică a mortalităţii (0% până la 9%) comparativ cu înlocuirea valvei mitrale 25% şi 5%

Diagnosticul de EI confirmat

Complicaţii grave
identificate

ICC moderată sau severă IA acută severă (mai ales dacă este prezentă închiderea precoce a VM) Formarea de abcese sau fistule

Ruptură în pericard Nouă tulburare de conducere

Nu este disponibilă o terapie antibiotică eficientă Vegetaţie mare la televizor cu emboli pulmonari Dehiscenţa valvei protetice Embolie în stabilirea vegetaţiei mobile mari sau alţi factori de risc ridicat (Tabelul 44-7)

>1 cm vegetaţie prolapsând prin planul valvei

Creşterea dimensiunii vegetaţiei în ciuda terapiei cu antibiotice Embolie recurentă în absenţa vegetaţiei mari

Figura 44-3 Arborele de decizie pentru terapia chirurgicală.

infecţie recurentă.68,138-141 Ratele de supravieţuire la zece ani în cadrul reparaţiei valvei mitrale sunt de 80%,141 comparativ cu 61% după înlocuirea valvei mitrale.59

Pentru IE valvulară aortică, înlocuirea homografei poate fi o opţiune mai bună în ceea ce priveşte reducerea IE recurentă.51 Homografele sunt, de asemenea, un avantaj în stabilirea distrugerii perianulare extinse prin infecţie.137,142,143.

INFECŢII LEGATE DE DISPOZITIV

Infecţiile asociate cu dispozitivele cardiace (ICD) devin din ce în ce mai importante, deoarece reprezintă o cauză principală de deces şi invaliditate după implantarea dispozitivului. Incidenţa publicată variază de la 0,6% la 5,6% în serii recente,144-147, 10% până la 15% din toate CDI având implicarea unei derivaţii intracardiace. Riscul de infecţie asociată stimulatorului cardiac în rândul populaţiilor cu risc ridicat, cum ar fi cele cu bacteriemie S. aureus, poate fi de până la 45%.148 Ratele raportate de infecţie cu defibrilator cardiac intern (ICD), deşi nu au fost studiate sistematic, par să fie de cel puţin 0,8% până la 1,5% în dispozitivele nontoracotomie. în plasarea dispozitivelor cardiace. În populaţia Medicare, CDI au depăşit creşterea implantărilor, cu o creştere de la 0,94 la 2,11 infecţii la 1000. Beneficiarii Medicare au înregistrat o creştere relativă de 124%, ceea ce poate reprezenta atât o creştere a numărului absolut de pacienţi cu dispozitive intracardiace, cât şi o creştere a anilor de risc pentru aceşti pacienţi.150

Având în vedere că datele contemporane extind indicaţiile pentru defibrilatoare şi stimulatoare cardiace biventriculare, este de aşteptat ca ratele de infecţii ale dispozitivelor 151-154 să continue să crească. Importanţa CDI este subliniată în continuare atunci când se consideră că costul terapiei standard include îndepărtarea întregului dispozitiv; antibiotice intravenoase; şi, în majoritatea cazurilor, reimplantarea dispozitivului.155

TEE depăşeşte TTE în detectarea dispozitivului IE şi are o concordanţă ridicată cu constatările chirurgicale. Sensibilitatea TTE variază de la 22% la 30% faţă de 95% pentru TEE.147,156,157 Odată ce o infecţie a dispozitivului este confirmată, se recomandă un total de 4 până la 6 săptămâni de terapie antibiotică adecvată, pe baza susceptibilităţii microorganismelor. Staphylococcus epidermidis şi S. aureus sunt cele mai frecvente organisme infectante,147,155,157,158, iar terapia empirică ar trebui să se bazeze în consecinţă pe acoperire. Din cauza ratelor inacceptabil de ridicate de recidivă şi deces la pacienţii a căror îndepărtare a dispozitivului a fost incompletă, se recomandă ca, pe lângă terapia cu antibiotice, să fie efectuată îndepărtarea completă a sistemului.147,155 Îndepărtarea poate fi efectuată folosind laserul excimer cu o rată de succes a extracţiei complete de 95%.159 Îndepărtarea percutanată a fost descrisă chiar şi pentru pacienţii cu vegetaţie mare, recomandăm o rată scăzută de complicaţii15,61 şi este asociată cu o rată

scăzută de vegetaţie. ecocardiograma cu contrast înainte de îndepărtarea percutanată a unui conductiv intracardiac pentru a exclude un şunt cardiac de la dreapta la stânga, în special atunci când este evidentă vegetaţia mare. În momentul scoaterii dispozitivului, trebuie efectuate culturi din buzunarul dispozitivului şi din toate vârfurile de plumb şi plasă. Îndepărtarea chirurgicală este necesară în stabilirea derivaţiilor epicardice sau în prezenţa unui şunt de la dreapta la stânga şi poate fi luată în considerare în stabilirea unei vegetaţii mobile mari pe derivaţie. La pacienţii dependenţi de stimulator cardiac, va fi necesară stimularea temporară, cu derivaţii plasate pe partea ipsilaterală a infecţiei proximal de locul infectat.161 Majoritatea autorilor recomandă aşteptarea cu cel puţin 7 până la 10 zile înainte de înlocuirea dispozitivului, după ce hemoculturile în serie sunt sterile şi semnele de infecţie sunt absente.

Măsurile preventive pot reduce infecţiile dispozitivelor cardiace. Febra preimplantare, utilizarea unui fir de stimulare temporară înainte de implantare şi reintervenţia precoce cresc riscul de infecţie.162

Infecţiile sunt adesea dobândite în momentul plasării dispozitivului sau în timpul manipulării ulterioare şi sunt adesea latente. O meta-analiză a profilaxiei cu antibiotice înainte de plasarea stimulatorului cardiac la 2023 de pacienţi care au fost randomizaţi la antibiotice versus placebo a arătat un efect protector consistent care a scăzut infecţiile ulterioare ale pungii şi stimulatorului cardiac cu o magnitudine de 40 pe o perioadă medie de urmărire de 2 ani.163

REZULTATE PE TERMEN LUNG- MANAGEMENTUL SUPRAVIEŢUIŢILOR SPITALULUI

Pacienţii care supravieţuiesc spitalizării iniţiale sunt supuşi unor complicaţii pe termen lung care sunt legate de factorii predispozanţi care au dus la infecţia iniţială, leziuni valvulare noi sau protezarea valvei cardiace plasate în timpul spitalizării iniţiale. Recidiva, definită ca reluarea EI în 6 luni de la tratamentul cu acelaşi microorganism, apare la aproximativ 3% dintre pacienţi.119,127,164 Recidiva, infecţia cu un alt organism sau infecţia la mai mult de 6 luni după episodul iniţial apare la 2,5% până la 12,3% dintre supravieţuitorii spitaliceşti. supravieţuirea este mai scăzută la bărbaţi şi la vârstnici.

Între 19,7% şi 47% dintre pacienţii cu EI care sunt trataţi medical vor necesita în cele din urmă înlocuirea valvulară, cel mai frecvent în primii 2 ani de urmărire. evenimente tromboembolice, sângerări şi infecţii recurente.168 În seriile publicate, rata mortalităţii pe termen lung la supravieţuitorii din spitale variază foarte mult, majoritatea raportând o rată de supravieţuire la 10 ani de la 48% la 80%.

După ce pacientul a terminat cursul cu antibiotice, orice linii reziduale utilizate pentru terapie trebuie îndepărtate prompt.20 Hemoculturile de supraveghere trebuie efectuate la 5 până la 7 zile după întreruperea antibioticelor pentru a confirma eficacitatea terapiei. Un TTE repetat trebuie obţinut după terapie pentru a documenta amploarea anomaliilor valvulare reziduale şi pentru a restabili hemodinamica de bază după repararea valvei sau intervenţia chirurgicală de înlocuire. Pacienţii trebuie educaţi cu privire la profilaxia cu

antibiotice deoarece reprezintă un grup cu risc crescut de EI recurentă. În plus, dacă este necesar, pacientul trebuie îndrumat pentru tratament stomatologic. El sau ea trebuie programat pentru o urmărire regulată pentru a evalua ICC şi dovezi pentru progresia bolii valvulare.20

PREVENIRE

Din punct de vedere istoric, endocardita a fost o boală asociată cu anomalii valvulare subiacente, în special reumatice.

Tabelul 44-9 Boli cardiace subiacente cu risc pentru rezultate adverse în cadrul EI

ASD, defect septal atrial; IE, endocardită infecţioasă; MVP, prolaps de valvă mitrală.

boli de inimă şi cu bacteriemie dobândită în comunitate. Aproximativ două treimi (53% până la 70%) dintre pacienţii cu endocardită au boală cardiacă preexistentă.11,49,170 Puţine studii au cuantificat riscul real pentru dezvoltarea EI pe baza factorilor de risc cardiac predispozanţi. Prin urmare, organizaţii precum Asociaţia Americană a Inimii (AHA) şi Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) îşi bazează recomandările pentru profilaxie nu numai pe riscul de dezvoltare a EI, ci şi pe riscul unui rezultat advers dacă EI ar apărea (Tabelul 44-9). Se spune că pacienţii cu disfuncţie valvulară dobândită prezintă un risc moderat de EI, deşi liniile directoare pentru profilaxia cu antibiotice nu sunt specifice cu privire la anomaliile valvulare incluse în această entitate. Unii autori au sugerat utilizarea criteriilor Departamentului de Sănătate şi Servicii Umane (DHHS) din SUA pentru anomalii valvulare: regurgitare mitrală, tricuspidă sau pulmonară moderată sau mai mare; regurgitare aortică uşoară sau mai mare; regurgitare mitrală uşoară sau mai mare cu o valvă mitrală îngroşată sau redundantă; si orice stenoza valvulara de grad usor sau mai mare.171

Deoarece nu au existat studii randomizate, controlate la oameni cu boală cardiacă subiacentă pentru a determina dacă administrarea de antibiotice previne EI, a existat controverse cu privire la eficacitatea profilaxiei cu antibiotice pentru prevenirea EI. Prin urmare, recomandările se bazează pe sensibilităţile in vitro ale microorganismelor cunoscute ca cauzează EI, precum şi pe modele animale de endocardită. Patru mici studii de caz-control s-au concentrat pe profilaxia cu antibiotice: Unul a arătat un beneficiu (deşi au apărut doar opt cazuri de EI)172, iar celelalte trei nu au găsit un efect protector semnificativ.173-175 S-a dovedit că amoxicilina are un impact semnificativ asupra incidenţei şi duratei bacteriemiei după procedurile stomatologice.176 întrebarea.177

În ciuda lipsei de dovezi convingătoare pentru eficacitate, profilaxia cu antibiotice rămâne o recomandare de clasa I atât de către AHA, cât şi de către ESC. Profilaxia este îndreptată în primul rând către streptococul grupului viridans şi organismele HACEK înaintea procedurilor orale, respiratorii şi gastrointestinale superioare (GI) şi împotriva Streptococcus bovis şi enterococcus înainte de procedurile GI şi genito-urinar (GU).

Procedurile susceptibile de a produce bacteriemie şi schemele recomandate de profilaxie cu antibiotice sunt prezentate în Tabelul 44-10.

Cu o creştere legată de vârstă a prevalenţei patologiei valvulare171,178 şi înaintarea în vârstă a populaţiei din SUA, există o prevalenţă în creştere a bolii valvulare cardiace care poate justifica profilaxia pentru prevenirea EI pe baza ghidurilor actuale. Acest lucru poate duce la costuri financiare mai mari, dezvoltarea rezistenţei la antibiotice şi reacţii adverse la medicamente, subliniind necesitatea unor studii suplimentare pentru a determina care pacienţi beneficiază de fapt de profilaxie.

DIRECŢII VITORIALE

Direcţiile viitoare în terapia pentru EI includ tratamentul cu agenţi terapeutici noi. Aderenţa bacteriană este esenţială pentru iniţierea infecţiei şi răspândirea metastatică, iar familia MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) de proteine de aderenţă la suprafaţă bacteriană a fost o ţintă pentru dezvoltarea de noi imunoterapii. S. aureus Human Immune Globulin (SA-IGIV, Inhibitex, Inc.), o IgG purificată derivată din plasmă umană combinată selectată pentru titruri mari de anticorpi la factorul de aglomerare a proteinei S. aureus MSCRAMM A (ClfA), interferează cu aderarea S. aureus la proteinele matricei extracelulare in vitro şi poate, de asemenea, să îmbunătăţească opsonizarea şi opsonizarea S. aureus PMN79. Într-un model animal de S. aureus IE, terapia combinată cu SA-IGIV şi vancomicină a crescut semnificativ clearance-ul bacteriemiei în comparaţie cu utilizarea vancomicinei în monoterapie.180 Aurexis este un anticorp monoclonal umanizat împotriva ClfA; a fost finalizat un studiu deschis de fază 1 pe oameni, iar un studiu de fază 2 al Aurexis la pacienţii cu SAMR IE este în prezent în curs de desfăşurare.181,182

Dezvoltarea şi testarea vaccinurilor pentru a viza grupurile cu risc ridicat poate reduce rezultatele adverse şi costurile asociate cu această boală. Imunizările cu proteine de legare a fibronectinei sau proteine FimA protejează împotriva IE experimentală (cu S. aureus şi, respectiv, specii de streptococ) la modelele animale.183-185 StaphVax (Nabi, Inc.) este un vaccin cu polizaharide capsulare S. aureus tip 5 şi tip 8, reprezentând mai mult de tulpini de S. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, StaphVax a dus la o reducere relativă semnificativă de 57% a bacteriemiei cu S. aureus la 40 de săptămâni la pacienţii cu hemodializă.186 Astfel de vaccinuri ar putea avea aplicaţii clinice importante în rândul pacienţilor cu catetere intravasculare permanente sau proteze cu risc crescut de infecţii cu S. aureus.

Este necesară o schimbare de abordare pentru a ne îmbunătăţi înţelegerea IE. Pentru a dezvolta dovezile de înaltă calitate necesare pentru a lua decizii terapeutice care să îmbunătăţească rezultatele pacienţilor noştri, trebuie să profităm de progresele recente în tehnologie şi sisteme informatice. Colaborarea internaţională în acest domeniu a condus la oportunităţi de a împărtăşi date şi de a efectua studii de cohortă prospective pe scară largă prin crearea anchetei International Collaboration of Endocarditis (ICE). Prima fază a acestui efort de colaborare a fost de a îmbina toate bazele de date existente într-o singură bază de

date de analiză din care sunt efectuate studii retrospective şi descriptive. A doua fază a implicat dezvoltarea unei baze de date mari la nivel mondial de pacienţi cu EI ale căror constatări clinice, ecocardiografice şi microbiologice au fost caracterizate cu metode standardizate, predefinite.

De la infiintarea bazei de date prospective in iunie 2000, 2739 de pacienti care indeplinesc criteriile Duke pentru EI definita au fost inrolati din 59 de site-uri din 27 de tari. Aspectul multinaţional al acestui studiu oferă o viziune globală asupra IE în

Tabelul 44-10 Proceduri susceptibile de a produce bacteriemie şi regimuri de profilaxie cu antibiotice recomandate

ERCP, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică; PCN, penicilină.

Date modificate de la Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al: Prevention of bacterial endocarditis. Recomandări ale Asociaţiei Americane a Inimii. Circulation 1997;96:358-66.

contrast cu seria de cazuri relativ mică, în mare parte din centre unice. Identificarea pacienţilor cu risc crescut de complicaţii şi ţintirea acestei populaţii pentru terapie preventivă se numără printre beneficiile potenţiale. Informaţiile obţinute în urma acestor eforturi vor fi utilizate pentru a proiecta şi a efectua studii randomizate, controlate ale strategiilor de tratament care pot furniza apoi dovezile definitive necesare pentru a ajuta la luarea deciziilor terapeutice.

CONCLUZIE

În ciuda înţelegerii îmbunătăţite a patogenezei EI şi în ciuda dezvoltării unor metode de diagnostic şi terapeutice mai bune, rata generală de deces pentru EI sa schimbat puţin în ultimii 40 de ani. Utilizarea bazelor de date globale, cum ar fi ICE, poate îmbunătăţi cunoştinţele despre această boală eterogenă, poate identifica populaţiile cu risc de EI şi complicaţiile sale şi poate crea colaborări între investigatori care vor duce la noi strategii de tratament şi prevenire.

Referinţe

Dajani AS, Taubert KA, Wilson W şi colab.: Prevenirea endocarditei bacteriene. Recomandări ale Asociaţiei Americane a Inimii. Circulation 1997;96:358-66.

Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS şi colab.: Tratamentul cu antibiotice al adulţilor cu endocardită infecţioasă cauzată de streptococi, enterococi, stafilococi şi microorganisme HACEK. Asociaţia Americană a Inimii. JAMA 1995; 274:1706-13.

Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA şi colab.: Diagnostic şi management al endocarditei infecţioase şi al complicaţiilor sale. Circulation 1998;98:2936-48.

Durack DT, Lukes AS, Bright DK: Noi criterii pentru diagnosticul endocarditei infecţioase: Utilizarea rezultatelor ecocardiografice specifice. Serviciul de endocardită Duke. [comentariu]. Am J Med 1994;96:200-9.

Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al: Valoarea şi limitările criteriilor Duke pentru diagnosticul endocarditei infecţioase. J Am Coll Cardiol 1999;33:2023-29.

Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, et al: Evaluarea noilor criterii clinice pentru diagnosticul endocarditei infecţioase. Am J Med 1994;96:211-19.

Olaison L, Hogevik H: Comparaţia criteriilor von Reyn şi Duke pentru diagnosticul endocarditei infecţioase:

O analiză critică a 161 de episoade. Scand J Infect Dis 1996; 28:399-406.

Li JS, Sexton DJ, Mick N şi colab.: Modificări propuse la criteriile Duke pentru diagnosticarea endocarditei infecţioase. Clin Infect Dis 2000;30:633-38.

Lamas CC, Eykyn SJ: Modificări sugerate la criteriile Duke pentru diagnosticul clinic al endocarditei valvulare native şi protetice: Analiza a 118 cazuri dovedite patologic. Clin Infect Dis 1997;25:713-19.

Cabell CH, Peterson GE, Anderson DJ şi colab.: Constatări ecocardiografice la 228 de pacienţi cu endocardită: experienţa serviciului de endocardită Duke din 1991-2000. Tiraj 2000;102:II-445.

Hoen B, Alla F, Selton-Suty C şi colab: Schimbarea profilului endocarditei infecţioase: Rezultatele unui sondaj de 1 an în Franţa. JAMA 2002;288:75-81.

Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, et al: Rezultatul pe termen lung al endocarditei infecţioase la pacienţii care nu erau dependenţi de droguri: un studiu de 10 ani. Heart (British Cardiac Society). 2000;83: 525-30.

Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B şi colab.: Ecocardiografie la pacienţii cu suspiciune de endocardită: O analiză cost-eficacitate [comentar]. Am J Med 1999;107:198-208.

Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR şi colab: Cost-eficacitatea ecocardiografiei transesofagiene pentru a determina durata terapiei pentru bacteriemia Staphylococcus aureus asociată cateterului intravascular. Ann Intern Med 1999;130:810-20.

Kuruppu JC, Corretti M, Mackowiak P, et al: Overuse of transtoracic echocardiography in the diagnostic of native valve endocarditis. Arch Intern Med 2002;162:1715-20.

Lindner JR, Case RA, Dent JM, et al: Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis. O evaluare bazată pe probabilitatea pretestării bolii. Tiraj 1996; 93:730-36.

Greaves K, Mou D, Patel A, et al: Criterii clinice şi utilizarea adecvată a ecocardiografiei transtoracice pentru excluderea endocarditei infecţioase. Heart 2003;89:273-75.

Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, et al: Evaluarea prospectivă a unui curs de două săptămâni de antibiotice intravenoase la dependenţii de droguri intravenoase cu endocardită infecţioasă. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cadiz. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:559-64.

Chambers HF: combinaţie de scurtă durată şi terapii orale ale endocarditei cu Staphylococcus aureus. Infect Dis Clin North Am 1993;7:69-80.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS şi colab.: Endocardita infecţioasă: Diagnostic, terapie antimicrobiană şi managementul complicaţiilor: O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii de la Comitetul pentru febră reumatică, endocardită şi boala Kawasaki, Consiliul pentru bolile cardiovasculare la tineri şi Consiliul pentru chirurgie clinică, cardiopatie şi anestezie cardiacă americană, Asociaţia-rezumat executiv: aprobat de către Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111:3167-84.

Delahaye F, Ecochard R, de Gevigney G şi colab: The long term prognosis of infective endocarditis. Eur Heart J 1995;16 (Suppl B):48-53.

Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M şi colab.: Endocardita infecţioasă valvulară nativă în populaţia generală: un studiu de 10 ani al tabloului clinic în anii 1980. Eur Heart J 1992;13:872-77.

Steckelberg JM, Melton LJ III, Ilstrup DM şi colab: Influenţa prejudecăţii de trimitere asupra spectrului clinic aparent al endocarditei infecţioase. Am J Med 1990;88:582-88.

Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A şi colab.: Caracteristicile clinice şi bacteriologice ale endocarditei infecţioase la vârstnici. Heart 1997;77:260-63.

Kupferwasser I, Darius H, Muller AM şi colab.: Caracteristici clinice şi morfologice în endocardita streptococului bovis: o comparaţie cu alte microorganisme cauzale în 177 de cazuri. Heart 1998;80:276-80.

Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V şi colab.: Endocardita la vârstnici: caracteristici clinice, ecocardiografice şi prognostice. Eur Heart J 2003;24:1576-83.

Abbott KC, Agodoa LY: Spitalizări pentru boala cardiacă valvulară la pacienţii dializaţi cronici în Statele Unite. Nephron 2002;92:43-50.

Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA şi colab.: Factori de risc pentru endocardita infecţioasă: Igienă orală şi expuneri non-dentare. Circulation 2000;102:2842-48.

Abbott KC, Agodoa LY: Spitalizări pentru endocardită bacteriană după iniţierea dializei cronice în Statele Unite. Nephron 2002;91:203-9.

Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE şi colab: Schimbarea caracteristicilor pacientului şi efectul asupra mortalităţii în endocardită. Arch Intern Med 2002;162:90-4.

McCarthy JT, Steckelberg JM: Endocardita infecţioasă la pacienţii care primesc hemodializă pe termen lung. Mayo Clin Proc 2000; 75:1008-14.

Maraj S, Jacobs LE, Kung SC şi colab: Epidemiologia şi rezultatul endocarditei infecţioase la pacienţii cu hemodializă. Am J Med Sci 2002;324:254-60.

Doulton T, Sabharwal N, Cairns HS şi colab.: Endocardita infecţioasă la pacienţii cu dializă: noi provocări şi vechi. Kidney Int 2003; 64:720-27.

Spies C, Madison JR, Schatz IJ: Endocardita infecţioasă la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal: prezentare clinică şi rezultat. Arch Intern Med 2004;164:71-5.

Shroff GR, Herzog CA, Ma JZ, et al: Supravieţuirea pe termen lung a pacienţilor dializaţi cu endocardită bacteriană în Statele Unite. Am J Kidney Dis 2004;44:1077-82.

Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ şi colab: Bacteremia legată de cateter şi rezultatul încercării de salvare a cateterului la pacienţii supuşi hemodializei. Ann Intern Med 1997; 127:275-80.

Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr şi colab.: Predictorii timpurii ai morţii în spital în endocardita infecţioasă. Tiraj 2004; 109:1745-49.

Moreno R, Zamorano J, Almeria C şi colab: Influenţa diabetului zaharat asupra rezultatului pe termen scurt şi lung la pacienţii cu endocardită infecţioasă activă. J Heart Valve Dis 2002;11:651-9.

Bishara J, Peled N, Samra Z şi colab.: Endocardita infecţioasă la pacienţii diabetici şi non-diabetici. Scand J Infect Dis 2004; 36:795-98.

Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J şi colab.: Studiu prospectiv al endocarditei infecţioase în rândul consumatorilor de droguri injectabile. J Infect Dis 2002;185:1761-66.

Hogevik H, Olaison L, Andersson R şi colab.: Aspecte epidemiologice ale endocarditei infecţioase într-o populaţie urbană. Un studiu prospectiv pe 5 ani. Medicine 1995;74:324-39.

Delahaye F, Goulet V, Lacassin F şi colab: Caracteristicile endocarditei infecţioase în Franţa în 1991. Un studiu de 1 an. Eur Heart J 1995;16:394-401.

Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, et al: O revizuire a endocarditei în sindromul imunodeficienţei dobândite şi infecţia cu virusul imunodeficienţei umane. Eur Heart J 1995;16 (Suppl B):15-18.

Manoff SB, Vlahov D, Herskowitz A şi colab.: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane şi endocardita infecţioasă printre consumatorii de droguri injectabile. Epidemiologie 1996;7:566-70.

Miro JM, del Rio A, Mestres CA: Endocardita infecţioasă la consumatorii de droguri intravenoase şi la pacienţii infectaţi cu HIV-1. Infect Dis Clin North Am 2002;16:273-95.

Ribera E, Miro JM, Cortes E şi colab: Influenţa infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane 1 şi gradul de imunosupresie în caracteristicile clinice şi rezultatul endocarditei infecţioase la utilizatorii de droguri intravenoase. Arch Intern Med 1998;158:2043-50.

Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C şi colab.: Endocardita infecţioasă la utilizatorii de droguri injectabile: Importanţa virusului imunodeficienţei umane serostatus şi gradul de imunosupresie. Clin Infect Dis 1996;22:40-5.

Moon MR, Stinson EB, Miller DC: Tratamentul chirurgical al endocarditei. Progresul în bolile cardiovasculare. 1997; 40:239-64.

Alestig K, Hogevik H, Olaison L: Endocardită infecţioasă:

o provocare diagnostică şi terapeutică pentru noul mileniu. Scand J Infect Dis 2000;32:343-56.

Aranki SF, Santini F, Adams DH şi colab.: Endocardita valvei aortice. Determinanţi ai supravieţuirii timpurii şi a morbidităţii tardive. Tiraj 1994;90:II175-82.

McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ şi colab.: Infecţia valvei aortice. Factori de risc pentru deces şi endocardită recurentă după înlocuirea valvei aortice. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104:511-20.

Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, et al: Cardiac valve replacement in congestive heart failure due to infective endocarditis. Mayo Clin Proc 1979;54:223-26.

Griffin FM Jr, Jones G, Cobbs CC: Insuficienţa aortică în endocardita bacteriană. Ann Intern Med 1972;76:23-8.

Croft CH, Woodward W, Elliott A şi colab.: Analiza terapiei chirurgicale versus medicale în endocardita infecţioasă valvulară nativă complicată activă. Am J Cardiol 1983;51:1650-55.

Mills J, Utley J, Abbott J: Insuficienţa cardiacă în endocardita infecţioasă: factori predispozanţi, curs şi tratament. Piept 1974; 66:151-57.

Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW şi colab.: Tratamentul endocarditei infecţioase: o analiză comparativă de 10 ani. Tiraj 1978; 58:589-97.

Olaison L, Hogevik H, Myken P şi colab.: Chirurgie precoce în endocardita infecţioasă. Quart J Med 1996;89:267-78.

Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R şi colab.: Impactul chirurgiei valvulare asupra mortalităţii la 6 luni la adulţii cu endocardită valvulară nativă stângă complicată: o analiză a propensităţii. JAMA 2003;290:3207-14.

Alexiou C, Langley SM, Stafford H şi colab.: Chirurgie pentru endocardita activă cu cultură pozitivă: determinanţi ai rezultatelor timpurii şi tardive. Ann Thorac Surg 2000;69:1448-54.

Jault F, Gandjbakhch I, Rama A şi colab.: Endocardita valvulară nativă activă: determinanţi ai morţii operative şi a mortalităţii târzii. Ann Thorac Surg 1997;63:1737-41.

Jung JY, Saab SB, Almond CH: Cazul pentru tratamentul chirurgical precoce al endocarditei infecţioase primare pe partea stângă.

O recenzie colectivă. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70: 509-18.

Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E şi colab.: Endocardita infecţioasă: determinanţi ai rezultatului pe termen lung. Heart (British Cardiac Society) 2002;88:61-6.

Stinson EB: Tratamentul chirurgical al endocarditei infecţioase. Prog Cardiovasc Dis 1979;22:145-68.

Arnett EN, Roberts WC: Abcesul inelului valvei în endocardita infecţioasă activă. Frecvenţa, locaţia şi indicii pentru diagnosticul clinic din studiul a 95 de pacienţi cu necropsie. Circulation 1976;54:140-45.

Becher H, Hanrath P, Bleifeld W, et al: Corelaţia rezultatelor ecocardiografice şi chirurgicale în endocardita bacteriană acută. Eur Heart J 1984;5(Suppl C):67-70.

Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K şi colab.: Abcese paravalvulare asociate endocarditei. Parametrii clinici prezic prezenţa abcesului? Piept 1995; 107:898-903.

Petrou M, Wong K, Albertucci M şi colab.: Evaluarea homografelor aortice nestentizate pentru tratamentul endocarditei valvei aortice protetice. Tiraj 1994;90:II198-204.

Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C şi colab.: Un caz pentru o intervenţie chirurgicală precoce în endocardita nativă stângă complicată de insuficienţă cardiacă: Rezultate la 203 pacienţi. J Am Coll Cardiol 1991; 18:663-67.

Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, şi colab.: Ghid pentru prevenirea, diagnosticul şi tratamentul endocarditei infecţioase rezumat executiv; grupul de lucru pentru endocardita infecţioasă a societăţii europene de cardiologie. Eur Heart J 2004;25: 267-76.

Lytle BW, Priest BP, Taylor PC şi colab: Tratamentul chirurgical al endocarditei valvei protetice. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:198-207; discuţia 207-10.

Baumgartner FJ, Omari BO, Robertson JM şi colab.: Abcese anulare în endocardita chirurgicală: caracteristici anatomice, clinice şi operative. Ann Thorac Surg 2000;70:442-7.

Omari B, Shapiro S, Ginzton L şi colab: Factori de risc predictivi pentru extensia perianulară a endocarditei valvei native. Analize clinice şi ecocardiografice. Chest 1989;96:1273-9.

Meine TJ, Nettles RE, Anderson DJ şi colab: Anomalii de conducere cardiacă în endocardită definite de criteriile Duke. Am Heart J 2001;142:280-5.

Aguado JM, Gonzalez-Vilchez F, Martin-Duran R, et al: Abcese perivalvulare asociate cu endocardita. Caracteristicile clinice şi acurateţea diagnosticului ecocardiografiei bidimensionale. Chest 1993;104:88-93.

Choussat R, Thomas D, Isnard R, et al: Abcese perivalvulare asociate cu endocardita; caracteristici clinice şi factori de prognostic ai supravieţuirii globale într-o serie de 233 de cazuri. Studiu multicentric francez asupra abceselor perivalvulare. Eur Heart J 1999;20: 232-41.

Rohmann S, Erbel R, Mohr-Kahaly S, et al: Utilizarea ecocardiografiei transoesofagiene în diagnosticul abcesului în endocardita infecţioasă. Eur Heart J 1995;16(Suppl B): 54-62.

San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, et al: Clinical course, microbiologic profile, and diagnostic of perianular complications in prosthetic valve endocarditis. Am J Cardiol 1999;83:1075-9.

d'Udekem Y, David TE, Feindel CM, et al: Rezultatele pe termen lung ale operaţiei pentru abcesul paravalvular. Ann Thorac Surg 1996;62: 48-53.

Bauernschmitt R, Jakob HG, Vahl CF şi colab.: Operaţie pentru endocardita infecţioasă: Rezultate după implantarea valvei mecanice. Ann Thorac Surg 1998;65:359-64.

Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggers J, et al: Endocardita infecţioasă: Revizuirea pe zece ani a terapiei medicale şi chirurgicale. Ann Thorac Surg 1996;61:1217-22.

Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D şi colab.: Emboli în endocardita infecţioasă: valoarea prognostică a ecocardiografiei. Ann Intern Med 1991;114:635-40.

De Castro S, Magni G, Beni S şi colab.: Rolul ecocardiografiei transtoracice şi transesofagiene în prezicerea evenimentelor embolice la pacienţii cu endocardită infecţioasă activă care implică valve cardiace native. Am J Cardiol 1997;80:1030-4.

Di Salvo G, Habib G, Pergola V şi colab.: Ecocardiografia prezice evenimente embolice în endocardita infecţioasă. J Am Coll Cardiol 2001;37:1069-76.

Heinle S, Wilderman N, Harrison JK şi colab.: Valoarea ecocardiografiei transtoracice în predicţia evenimentelor embolice în endocardita infecţioasă activă. Serviciul de endocardită Duke. Am J Cardiol 1994;74:799-801.

Pelletier LL Jr, Petersdorf RG: Endocardita infecţioasă: O revizuire a 125 de cazuri de la Spitalele Universităţii din Washington, 1963-72. Medicine (Baltimore) 1977;56:287-313.

Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF şi colab: Factori de risc pentru evenimente embolice „majore" la pacienţii spitalizaţi cu endocardită infecţioasă. Am Heart J 2003;146:311-16.

Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al: Incidenţa şi prognosticul evenimentelor embolice şi infecţiilor metastatice în endocardita infecţioasă. Eur Heart J 1997;18:677-84.

Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E şi colab: Manifestări neurologice ale endocarditei infecţioase: o experienţă de 17 ani într-un spital didactic din Finlanda. Arch Intern Med 2000; 160:2781-7.

Cabell CH, Pond KK, Peterson GE şi colab.: Riscul de accident vascular cerebral şi deces la pacienţii cu endocardită valvulară aortică şi mitrală. Am Heart J 2001;142:75-80.

Tischler MD, Vaitkus PT: Capacitatea mărimii vegetaţiei pe ecocardiografie de a prezice complicaţii clinice: o metaanaliză. J Am Soc Echocardiogr 1997;10:562-8.

Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al: Evaluarea ecocardiografică a pacienţilor cu endocardită infecţioasă: Predicţia riscului de complicaţii. J Am Coll Cardiol 1991;18:1191-9.

Korkmaz S, Ileri M, Hisar I, et al: Niveluri crescute de molecule de adeziune solubile, E-selectină şi P-selectină, la pacienţii cu endocardită infecţioasă şi evenimente embolice. Eur Heart J 2001; 22:874-8.

Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, et al: Prezenţa anticorpilor antifosfolipidici legaţi de infecţie în endocardita infecţioasă determină un factor de risc major pentru evenimentele embolice. J Am Coll Cardiol 1999;33:1365-71.

Cermak J, Key NS, Bach RR, et al: proteina C-reactivă induce monocitele din sângele periferic uman să sintetizeze factorul de ţesut. Blood 1993;82:513-20.

Camarata PJ, Latchaw RE, Rufenacht DA, et al: Anevrisme intracraniene. Invest Radiol 1993;28:373-82.

Clare CE, Barrow DL: Anevrisme intracraniene infecţioase. Neurosurg Clin N Am 1992;3:551-66.

Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP şi colab.: Tratamentul anevrismelor micotice. J Neurosurg 1981;54:566-7.

Larbalestier RI, Kinchla NM, Aranki SF şi colab.: Endocardită bacteriană acută. Optimizarea rezultatelor chirurgicale. Tiraj 1992; 86:II68-74.

Dismukes WE, Karchmer AW, Buckley MJ şi colab.: Endocardita de valvă protetică. Analiza a 38 de cazuri. Tiraj 1973; 48:365-77.

Wilson WR, Jaumin PM, Danielson GK şi colab.: Endocardita valvulară protetică. Ann Intern Med 1975;82:751-6.

Saffle JR, Gardner P, Schoenbaum SC şi colab.: Endocardita de valvă protetică. Carcasă pentru înlocuirea promptă a supapei. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:416-20.

Masur H, Johnson WD Jr: Endocardita valvulară protetică.

J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:31-7.

Rossiter SJ, Stinson EB, Oyer PE şi colab.: Endocardita valvulară protetică. Comparaţia dintre valvele de ţesut heterografă şi valvele mecanice. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:795-803.

Rocchiccioli C, Chastre J, Lecompte Y, et al: Prosthetic valve endocarditis. Cazul pentru managementul chirurgical prompt.

J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92:784-9.

Leport C, Vilde JL, Bricaire F, et al: Cincizeci de cazuri de endocardită valvulară prosthetic tardivă: Îmbunătăţirea prognosticului pe o perioadă de 15 ani. Br Heart J 1987;58:66-71.

Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al: Endocardita valvulară protetică: cine are nevoie de intervenţie chirurgicală? Un studiu multicentric de 104 cazuri. Heart 2005;91:954-9.

Glower DD, Landolfo KP, Cheruvu S şi colab.: Determinanţi ai rezultatului pe 15 ani cu 1.119 valve porcine standard Carpentier-Edwards. Ann Thorac Surg 1998;66:S44-48.

Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, et al: Factori de risc pentru dezvoltarea endocarditei valvulare protetice. Circulation 1985;72:31-7.

Grover FL, Cohen DJ, Oprian C şi colab.: Determinanţi ai apariţiei şi supravieţuirii endocarditei valvulare protetice. Experienţa studiului cooperativ al veteranilor privind bolile cardiace valvulare. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:207-14.

Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al: Endocardita valvulară protetică rezultată din bacteriemia nosocomială. Un studiu prospectiv, multicentric. Ann Intern Med 1993;119:560-7.

Tornos P, Almirante B, Mirabet S, et al: Endocardita infecţioasă datorată Staphylococcus aureus: Efectul nociv al terapiei anticoagulante. Arch Intern Med 1999;159:473-5.

Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B şi colab.: Un studiu randomizat al aspirinei privind riscul de evenimente embolice la pacienţii cu endocardită infecţioasă. J Am Coll Cardiol 2003;42:775-80.

Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, şi colab.: Endocardita de valvă protetică. Analiza factorilor care afectează rezultatul terapiei. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92:776-83.

Yu VL, Fang GD, Keys TF şi colab.: Endocardita valvulară protetică: Superioritatea înlocuirii valvei chirurgicale faţă de numai terapia medicală. Ann Thorac Surg 1994;58:1073-7.

Koya D, Ryuichi K, Haneda M: Endocardită infecţioasă. N Engl J Med 2002;346:782-3.

Tornos P, Almirante B, Olona M, et al: Rezultatul clinic şi prognosticul pe termen lung al endocarditei valvulare protetice tardive:

O experienţă de 20 de ani. Clin Infect Dis 1997;24:381-6.

John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, şi colab: Staphylococcus aureus endocardita valvulară protetică: management optim şi factori de risc pentru deces. Clin Infect Dis 1998;26:1302-9.

Wolff M, Witchitz S, Chastang C şi colab.: Endocardita valvulară protetică în ICU. Factori de prognostic ai supravieţuirii globale într-o serie de 122 de cazuri şi consecinţe pentru decizia de tratament. Chest 1995;108:688-94.

Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M şi colab: Complicaţii pe termen lung ale endocarditei infecţioase valvulare native la nondependenţi. Un studiu de urmărire de 15 ani. Ann Intern Med 1992; 117:567-72.

Akowuah EF, Davies W, Oliver S şi colab.: Endocardita valvulară protetică: rezultat timpuriu şi târziu după tratament medical sau chirurgical. Heart 2003;89:269-72.

Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ şi colab.: Determinanţi ai mortalităţii precoce şi ai supravieţuirii târzii în endocardita valvei mitrale. Tiraj 1995;92:II143-9.

Jault F, Gandjbakhch I, Rama A şi colab.: Endocardita valvulară nativă activă: determinanţi ai morţii operative şi a mortalităţii târzii. Ann Thorac Surg 1997;63:1737-41.

d'Udekem Y, David TE, Feindel CM, et al: Rezultatele pe termen lung ale chirurgiei pentru endocardita infecţioasă activă. Eur J Cardiothorac Surg 1997;11:46-52.

Haydock D, Barratt-Boyes B, Macedo T şi colab.: Înlocuirea valvei aortice pentru endocardita infecţioasă activă la 108 pacienţi. O comparaţie a valvelor de alografă manuală cu protezele mecanice şi bioprotezele. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:130-9.

Chastre J, Trouillet JL: Endocardita infecţioasă precoce pe valvele protetice. Eur Heart J 1995;16(Suppl B):32-8.

al Jubair K, al Fagih MR, Ashmeg A, et al: Operaţii cardiace în timpul endocarditei active. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104:487-90.

Verheul HA, van den Brink RB, van Vreeland T, et al: Efectele modificărilor în managementul endocarditei infecţioase active asupra rezultatului într-o perioadă de 25 de ani. Am J Cardiol 1993;72:682-7.

Soma Y, Handa S, Iwanaga S: Tratament medical sau intervenţie chirurgicală? Un studiu retrospectiv cooperant asupra endocarditei infecţioase - momentul operaţiei. Jpn Circ J 1991;55: 799-803.

D'Agostino RS, Miller DC, Stinson EB, şi colab.: Înlocuirea valvei la pacienţii cu endocardită valvulară nativă: Ce determină cu adevărat rezultatul operator? Ann Thorac Surg 1985;40: 429-38.

Agnihotri AK, McGiffin DC, Galbraith AJ şi colab.: Prevalenţa endocarditei infecţioase după înlocuirea valvei aortice. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1708-20; discuţie 1720-4.

Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE şi colab.: Înlocuirea valvei la pacienţii cu endocardită şi deficit neurologic acut. Ann Thorac Surg 1996;61:1125-9; discuţie 1130.

Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE: Mecanisme ale hemoragiei intracraniene în endocardita infecţioasă. Stroke 1987;18: 1048-56.

Ting W, Silverman N, Levitsky S: înlocuirea valvei la pacienţii cu endocardită şi embolii septice cerebrale. Ann Thorac Surg 1991;51:18-21; discuţie 22.

Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y şi colab: Managementul chirurgical al endocarditei infecţioase asociate cu complicaţii cerebrale. Studiu retrospectiv multicentric în Japonia. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1745-55.

Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T şi colab: Complicaţii cerebrovasculare hemoragice şi ischemice ale endocarditei infecţioase active ale valvei native. Eur Neurol 1993; 33:267-74.

Hendren WG, Morris AS, Rosenkranz ER şi colab: Repararea valvei mitrale pentru endocardita bacteriană. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:124-8; discuţia 128-9.

Ross D: Înlocuirea rădăcinii alografei pentru endocardita protetică. J Card Surg 1990;5:68-72.

Iung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, et al: Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2004;43:386-92.

Sternik L, Zehr KJ, Orszulak TA şi colab: Avantajul reparării valvei mitrale în endocardita acută. J Heart Valve Dis 2002;11:91-7; discuţia 97-8.

Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV şi colab.: Supravieţuirea timpurie şi târzie după tratamentul chirurgical al endocarditei active cu cultură pozitivă. Mayo Clin Proc 1995;70:517-25.

Zegdi R, Debieche M, Latremouille C, et al: Rezultatele pe termen lung ale reparaţiei valvei mitrale în endocardita activă. Tiraj 2005; 111:2532-6.

Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM şi colab.: Tratamentul endocarditei valvei aortice protetice complicate cu formarea de abces inelar prin înlocuirea rădăcinii aortice cu homografă. J Am Coll Cardiol 1991;17:1177-82.

Dossche KM, Defauw JJ, Ernst SM şi colab.: Înlocuirea rădăcinii aortice cu alografă în endocardita valvei aortice protetice: o revizuire a 32 de pacienţi. Ann Thorac Surg 1997;63:1644-9.

Gold MR, Peters RW, Johnson JW şi colab: Complicaţii asociate cu implantarea pectorală a defibrilatoarelor cardioverter. Investigatori de bijuterii din întreaga lume. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20:208-11.

Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ şi colab.: Infecţii cu defibrilatoare cardioverter implantabile nontoracotomie: pot fi prevenite? Investigatorii clinici conducători Endotak. Pacing Clin Electrophysiol 1998;21:42-55.

Mela T, McGovern BA, Garan H, et al: Rate de infecţie pe termen lung asociate cu abordarea pectorală versus abdominală a implanturilor de defibrilator cardioverter. Am J Cardiol 2001; 88:750-3.

del Rio A, Anguera I, Miro JM şi colab.: Tratamentul chirurgical al endocarditei prin stimulator cardiac şi defibrilator: impactul extracţiei electrodului asupra rezultatului. Chest 2003;124:1451-9.

Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH şi colab: Staphylococcus aureus bacteriemia la pacienţii cu stimulatoare cardiace permanente sau defibrilatoare cardioverter implantabile. Tiraj 2001; 104:1029-33.

O'Nunain S, Perez I, Roelke M, et al: Tratamentul pacienţilor cu sisteme de defibrilator cardioverter implantabil infectate.

J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:121-9.

Cabell CH, Heidenreich PA, Chu V, et al: Creşterea ratelor de infecţii cu dispozitive cardiace printre beneficiarii Medicare: 19901999. Am Heart J 2004;147:582-6.

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS şi colab.: Supravieţuirea îmbunătăţită cu un defibrilator implantat la pacienţii cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. Investigatori ai studiului de implantare a defibrilatorului automat multicentric. N Engl J Med 1996;335:1933-40.

Buxton AE, Lee KL, Fisher JD şi colab: Un studiu randomizat al prevenirii morţii subite la pacienţii cu boală coronariană. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusţinută. N Engl J Med 1999;341:1882-90.

Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T şi colab.: Efectele stimularii biventriculare multisite la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi întârziere a conducerii intraventriculare. N Engl J Med 2001;344: 873-80.

Gras D, Leclercq C, Tang AS şi colab: Terapia de resincronizare cardiacă în insuficienţa cardiacă avansată, studiul clinic multicentric InSync. Eur J Heart Fail 2002;4:311-20.

Chua JD, Wilkoff BL, Lee I şi colab.: Diagnostic şi management al infecţiilor care implică dispozitive cardiace electrofiziologice implantabile. Ann Intern Med 2000;133:604-8.

Victor F, De Place C, Camus C şi colab: Pacemaker lead infecti: Echocardiographic features, management, and outcome. Heart 1999;81:82-7.

Cacoub P, Leprince P, Nataf P, et al: Pacemaker infective endocarditis. Am J Cardiol 1998;82:480-4.

Arber N, Pras E, Copperman Y, et al: Pacemaker endocarditis. Raportarea a 44 de cazuri şi trecerea în revistă a literaturii. Medicine 1994;73:299-305.

Wilkoff BL, Byrd CL, Love CJ şi colab.: Extracţia plumbului stimulator cardiac cu teaca laser: rezultatele extracţiei derivaţiei stimulatoare cu teaca excimer (PLEXES). J Am Coll Cardiol 1999; 33:1671-6.

Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM: Stimulator cardiac sau defibrilator endocardic cu vegetaţii infectate: O experienţă unică şi consecinţele extracţiei transvenoase. Am Heart J 2003;146:339-44.

Rastan AJ, Doll N, Walther T şi colab.: Pacienţi dependenţi de stimulator cardiac cu infecţie cu dispozitive - o abordare modificată. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:1116-18.

Klug D, Balde M, Gilles L şi colab.: Infecţii legate de sistemele antiaritmice implantabile: Rezultatele unui studiu prospectiv mare pe 6319 pacienţi. Ritmul inimii 2005;2:S41.

Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, et al: Antibiotic prophylaxie for permanent pacemaker implantation: A metaanalysis. Tiraj 1998;97:1796-1801.

Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, et al: Recidive, recidive, înlocuiri de valve şi mortalitate în timpul urmăririi pe termen lung după endocardita infecţioasă. Am Heart J 2001;141:78-86.

Levison ME, Kaye D, Mandell GL şi colab.: Caracteristicile pacienţilor cu episoade multiple de endocardită bacteriană. JAMA 1970;211:1355-7.

Cherubin CE, Neu HC: Endocardita infecţioasă la Spitalul Presbiterian din New York City între 1938-1967. Am J Med 1971;51:83-96.

Malquarti V, Saradarian W, Etienne J şi colab.: Prognosticul endocarditei infecţioase valvulare native: o revizuire a 253 de cazuri. Eur Heart J 1984;5(Suppl C):11-20.

Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA: Prosthetic heart valves. N Engl J Med 1996;335:407-16.

Pompilio G, Brockmann C, Bruneau M, et al: Supravieţuirea pe termen lung după înlocuirea valvei aortice pentru endocardita infecţioasă activă nativă. Cardiovasc Surg 1998;6:126-32.

Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, et al: Endocardita infecţioasă la vârstnici în era ecocardiografiei transesofagiene: caracteristici clinice şi prognostic în comparaţie cu pacienţii mai tineri. Am J Med 1996;100:90-7.

Croft LB, Donnino R, Shapiro R şi colab: Prevalenţa legată de vârstă a anomaliilor valvulare cardiace care justifică profilaxia endocarditei infecţioase. Am J Cardiol 2004;94:386-9.

Imperiale TF, Horwitz RI: Profilaxia previne endocardita infecţioasă postdentară? O evaluare controlată a eficacităţii protectoare. Am J Med 1990;88:131-6.

Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA şi colab: Factori de risc dentare şi cardiac pentru endocardita infecţioasă. Un studiu de caz-control bazat pe populaţie. Ann Intern Med 1998;129:761-9.

Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J şi colab.: Eficacitatea profilaxiei cu antibiotice pentru prevenirea endocarditei cu valve native. Lancet 1992;339:135-9.

Lacassin F, Hoen B, Leport C şi colab: Proceduri asociate cu endocardita infecţioasă la adulţi. Un studiu de caz-control. Eur Heart J 1995;16:1968-74.

Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML şi colab.: Impactul profilaxiei cu amoxicilină asupra incidenţei, naturii şi duratei bacteriemiei la copii după intubare şi proceduri dentare. Circulation 2004;109:2878-84.

Agha Z, Lofgren RP, VanRuiswyk JV: Este profilaxia cu antibiotice pentru endocardita bacteriană rentabilă? Med Decis Making 2005;25:308-20.

Singh JP, Evans JC, Levy D şi colab: Prevalenţa şi determinanţii clinici ai insuficienţei mitrale, tricuspidiene şi aortice (Studiul Framingham Heart). Am J Cardiol 1999;83: 897-902.

Nilsson IM, Patti JM, Bremell T şi colab.: Vaccinarea cu un fragment recombinant de adezină de colagen oferă protecţie împotriva morţii septice mediate de Staphylococcus aureus. J Clin Invest 1998;101:2640-9.

Bayer A, Le T, Prater B, et al: Administrarea terapeutică a unei globuline hiperimune a factorului anti-clumping (ClfA) (SA_IVIG) reduce durata bacteriemiei Staphylococcus aureus (MRSA) rezistente la meticilină într-un model experimental de endocardită infecţioasă. Programe şi rezumate ale Societăţii Americane pentru Microbiologie a 101-a reuniune generală, Orlando, 2001.

Patti JM: Un anticorp monoclonal umanizat care vizează Staphylococcus aureus. Vaccine 2004;22(Suppl 1):S39-43.

Reilley S, Wenzel E, Reynolds L şi colab.: Studiu deschis, cu creşterea dozei, privind siguranţa şi profilul farmacocinetic al tefibazumab la voluntari sănătoşi. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:959-62.

Schennings T, Heimdahl A, Coster K şi colab.: Imunizarea cu proteina de legare a fibronectinei de la Staphylococcus aureus protejează împotriva endocarditei experimentale la şobolani. Microb Pathog 1993; 15:227-36.

Rennermalm A, Li YH, Bohaufs L, şi colab.: Anticorpii împotriva unei proteine trunchiate de legare a fibronectinei Staphylococcus aureus protejează împotriva diseminării infecţiei la şobolan. Vaccine 2001;19:3376-83.

Kitten T, Munro CL, Wang A, et al: Vaccinarea cu FimA de Streptococcus parasanguis protejează şobolanii de endocardita cauzată de alţi streptococi viridans. Infect Immun 2002; 70:422-5.

Shinefield H, Black S, Fattom A, et al: Utilizarea unui vaccin conjugat Staphylococcus aureus la pacienţii care primesc hemodializă. N Engl J Med 2002;346:491-6.

Daniel WG, Mugge A, Grote J şi colab.: Comparaţia ecocardiografiei transtoracice şi transesofagiene pentru detectarea anomaliilor valvelor protetice şi bioprotetice în poziţiile mitrală şi aortică. Am J Cardiol 1993;71: 210-15.

Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F III: Detectarea îmbunătăţită a endocarditei infecţioase cu ecocardiografie transesofagiană. Am Heart J 1992;123:774-81.

Erbel R, Rohmann S, Drexler M şi colab.: Valoarea diagnostică îmbunătăţită a ecocardiografiei la pacienţii cu endocardită infecţioasă prin abordare transesofagiană. Un studiu prospectiv. Eur Heart J 1988;9:43-53.

Shively BK, Gurule FT, Roldan CA şi colab.: Valoarea diagnostică a transesofagiană în comparaţie cu ecocardiografia transtoracică în endocardita infecţioasă. J Am Coll Cardiol 1991;18: 391-7.

Shapiro SM, Young E, De Guzman S, şi colab: Ecocardiografia transesofagiană în diagnosticul endocarditei infecţioase. Chest 1994;105:377-82.

Sochowski RA, Chan KL: Rezultate negative cu implicaţii într-un studiu ecocardiografic transesofagian monoplan la pacienţii cu suspiciune de endocardită infecţioasă. J Am Coll Cardiol 1993;21:216-21.

Morguet AJ, Werner GS, Andreas S şi colab.: Valoarea diagnostică a transesofagiană în comparaţie cu ecocardiografia transtoracică în suspiciunea de endocardită a valvei protetice. Herz 1995;20:390-8.

Vered Z, Mossinson D, Peleg E şi colab.: Evaluarea ecocardiografică a endocarditei valvei protetice. Eur Heart J 1995;16(Suppl B):63-7.

Khandheria BK: Ecocardiografia transesofagiană în evaluarea valvulelor protetice. Am J Cardiol Imaging 1995; 9:106-14.

Rohmann S, Seifert T, Erbel R şi colab.: Identificarea formării abceselor în endocardita infecţioasă cu valve native folosind ecocardiografia transesofagiană: Implicaţii pentru tratamentul chirurgical. Thorac Cardiovasc Surg 1991;39:273-80.

Daniel WG, Mugge A, Martin RP, et al: Îmbunătăţirea diagnosticului abceselor asociate cu endocardita prin ecocardiografie transesofagiană [comentar]. N Engl J Med 1991;324:795-800.

Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, şi colab.: Ghid pentru prevenirea, diagnosticul şi tratamentul endocarditei infecţioase rezumat executiv; grupul operativ pentru endocardita infecţioasă al Societăţii Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2004;25:267-76.

Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA şi colab.: Diagnostic şi management al endocarditei infecţioase şi al complicaţiilor sale. Circulation 1998;98:2936-48.

Wilson WR, Karchmar AW, Dajani AS şi colab.: Tratamentul cu antibiotice al adulţilor cu endocardită infecţioasă cauzată de streptococi, enterococi, stafilococi şi microorganisme HACEK. Am Heart Asoc. JAMA 1995;274:1706-13.

Mylonakis E, Calderwood SB: Endocardita infecţioasă la adulţi. N Engl J Med 2001;345:1318-30.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, şi colab.: Endocardita infecţioasă: Diagnostic, terapie antimicrobiană şi managementul complicaţiilor: O declaraţie pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii din partea comitetului pentru febră reumatică, endocardită şi boala Kawasaki, Consiliul pentru bolile cardiovasculare la tineri şi consiliile privind chirurgia clinică şi cardiovasculară, cardiologia şi cardiologia americană. Asociaţia – rezumat executiv: aprobat de către Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111:3167-84.

Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D şi colab.: Emboli în endocardita infecţioasă: valoarea prognostică a ecocardiografiei. Ann Intern Med 1991;114:635-40.

Alestig K, Hogevik H, Olaison L: Endocardită infecţioasă:

O provocare diagnostică şi terapeutică pentru noul mileniu. Scand J Infect Dis 2000;32:343-56.

Sanfilipp AJ, Picard MH, Newell JB, et al: Evaluarea ecocardiografică a pacienţilor cu endocardită infecţioasă: Predicţia riscului de complicaţii. J Am Coll Cardiol 1991;18:1191-9.

Di Salvo G, Habib G, Pergola V şi colab.: Ecocardiografia prezice evenimente embolice în endocardita infecţioasă [comentar]. J Am Coll Cardiol 2001;37:1069-76.

Cabell CH, Pond KK, Peterson GE şi colab.: Riscul de accident vascular cerebral şi deces la pacienţii cu endocardită valvulară aortică şi mitrală. Am Heart J 2001;142:75-80.

Tischler MD, Vaitkus PT: Capacitatea mărimii vegetaţiei pe ecocardiografie de a prezice complicaţii clinice: o metaanaliză. J Am Soc Echocardiogr 1997;10:562-8.

Dajani AS, Taubert KA, Wilson W şi colab.: Prevenirea endocarditei bacteriene. Recomandări ale Asociaţiei Americane a Inimii. Circulation 1997;96:358-66.

Capitolul 45

Tratamentul bolii pericardice

Brian D. Hoit

CUPRINS CAPITOLUL

Pericardită acută 787

Pericardită recurentă 788

Efuziune pericardică şi tamponare

Pericardita constrictivă 791

Tratamentul cauzelor specifice ale pericarditei 793

Tratamentul bolii pericardice este adesea simplu şi plin de satisfacţii; cu toate acestea, poate oferi provocări şi frustrări neaşteptate atât clinicianului, cât şi pacientului din mai multe motive. În primul rând, prezenţa bolii cardiace pericardice poate eluda depistarea, rămânând adesea tăcută clinic, fiind evidentă doar în timpul evaluării plângerilor care nu au legătură. Mai mult, deşi boala pericardică se poate prezenta ca un fenomen izolat, ea poate complica o serie de tulburări sistemice (şi într-adevăr poate fi umbrită de manifestări extracardiace). În al doilea rând, deşi Societatea Europeană de Cardiologie a publicat linii directoare pentru diagnosticul şi managementul bolilor pericardice1, există puţine studii randomizate, controlate cu placebo (nivel de evidenţă A) din care poate fi selectată terapia adecvată şi să fie asistate decizii clinice importante (Tabelul 45-1). Astfel, medicul trebuie adesea să se bazeze în mare măsură pe raţionamentul clinic, deoarece majoritatea datelor provin din studii mici, necontrolate şi din experienţă anecdotică. În cele din urmă, opţiunile terapeutice în cele mai multe cazuri sunt limitate la agenţi antiinflamatori nespecifici, drenarea lichidului pericardic şi pericardiectomie. Deşi există un acord general asupra modului în care aceste măsuri ar trebui aplicate la pacientul cu boală uşoară sau severă, există puţin consens asupra modului în care ar trebui gestionat numărul mare de cazuri întâlnite cu manifestări clinice între aceste două extreme. Recunoscând natura subiectivă a multor dintre recomandările terapeutice, acest capitol trece în revistă opţiunile disponibile pentru tratarea bolii cardiace pericardice.

PERICARDITA ACUTA

Pericardita acută fibrinoasă (sau „uscă") este un sindrom caracterizat prin dureri toracice tipice, frecare pericardică patognomonică şi modificări electrocardiografice specifice. Spitalizarea este justificată pentru mulţi pacienţi care prezintă un episod iniţial de pericardită acută (în special cu revărsate moderate sau mari) pentru a determina o etiologie şi pentru a observa dezvoltarea tamponadei cardiace; urmărirea atentă, timpurie este importantă în restul. Stabilirea cauzei exacte a pericarditei acute este o parte importantă a managementului, dar trebuie exercitată o raţiune considerabilă atunci când se decide dacă şi cum să se investigheze posibilitatea unei boli sistemice concomitente. De exemplu, o evaluare extinsă este în general inutilă la un adult tânăr, anterior sănătos, care prezintă un sindrom viral, durere toracică tipică pericardică şi o frecare pericardică. În ciuda disponibilităţii reacţiei în lanţ a polimerazei (PCR) şi a histochimiei pentru clasificarea etiolopatogenetică2, majoritatea cazurilor de pericardită virală sunt recunoscute mult timp după perioada de activitate virală, făcând inutilă un diagnostic etiologic specific şi necesitatea chimioterapiei antivirale.

Pericardita acută răspunde de obicei la agenţii antiinflamatori nesteroidieni orali (AINS), cum ar fi acidul acetilsalicilic (AAS) 650 mg la fiecare 3 până la 4 ore sau ibuprofenul 300 până la 800 mg la fiecare 6 ore. Indometacina reduce fluxul sanguin coronarian şi trebuie evitată. Profilaxia sângerărilor gastro-intestinale cu blocanţi H2 sau inhibitori ai pompei de protoni este justificată, în special la cei cu risc crescut sau care necesită o durată mai lungă de tratament. Inhibitorii selectivi ai COX-2 sunt AINS cu puţine efecte adverse gastrointestinale, dar au fost implicaţi în evenimente cardiovasculare adverse3; mai mult, nu au fost testate in pericardita acuta. Datele anecdotice cumulate sugerează că colchicina (1 mg/zi, cu sau fără o doză de încărcare de 2 mg), fie ca supliment la utilizarea AINS, fie ca monoterapie, este eficientă pentru episodul acut, este bine tolerată şi poate preveni recidivele4. toxicitatea pe termen lung (azoospermie şi anomalii cromozomiale) este raportată la pacienţii trataţi cu colchicine pentru gută şi febră mediteraneană familială.5

Durerea toracică este atenuată în 1 până la 2 zile, iar frecarea şi supradenivelarea segmentului ST se rezolvă la scurt timp după aceea. Majoritatea cazurilor uşoare de pericardită idiopatică şi virală sunt tratate adecvat cu 1 până la 4 zile de tratament6; durata terapiei este totuşi variabilă şi pacienţii trebuie trataţi până când un revărsat, dacă este prezent, s-a rezolvat.1 Intensitatea terapiei este dictată de suferinţa pacientului şi pot fi necesare narcotice pentru durerea severă. Unele cazuri necesită terapie cu steroizi (prednison 60 până la 80 mg/zi) timp de o săptămână pentru a controla durerea, doza fiind redusă cu atenţie pe o bază individuală ulterior. Cu toate acestea, corticosteroizii trebuie evitaţi cu excepţia cazului în care există indicaţii specifice (de exemplu, boală a ţesutului conjunctiv, pericardită autoreactivă sau uremică), deoarece ei intensifică multiplicarea virală şi pot duce la recidive atunci când doza este redusă; colchicina poate fi deosebit de utilă în această situaţie. Important este că pericardita tuberculoasă şi piogenă trebuie exclusă înainte de iniţierea terapiei cu steroizi. Instilarea intrapericardică de triamcinolon (300 mg/m2) evită efectele secundare sistemice şi este foarte eficientă.2 Pacienţi la care pericardită

Tabelul 45-1 Rezumatul Ghidurilor Societăţii Europene de Cardiologie privind diagnosticul şi managementul bolilor cardiace pericardice1

reprezintă o manifestare a bolii sistemice (de exemplu, sepsis, uremie, boală a ţesutului conjunctiv, neoplazie) ar trebui, pe lângă tratamentul paliativ şi de susţinere, să primească şi terapie îndreptată către tulburarea primară.

PERICARDITA RECURENTA

Pericardita acută recurentă sau recurentă este una dintre cele mai supărătoare tulburări ale pericardului atât pentru pacient, cât şi pentru medic. Poate apărea cu sau fără revărsat pericardic şi ocazional se asociază cu revărsat pleural sau leziuni pulmonare parenchimatoase. Caracteristicile atipice, cum ar fi absenţa constatărilor fizice, oferă provocări pentru diagnostic şi management şi necesită adesea o urmărire atentă şi un sprijin emoţional riguros. Recidivele apar cu o frecvenţă foarte variabilă pe parcursul mai multor ani; deşi pot fi spontane, care apar la intervale diferite după întreruperea medicamentului (de exemplu, „recurente"), ele sunt mai frecvent asociate fie cu întreruperea, fie cu reducerea treptată a medicamentelor antiinflamatoare (adică, „necontenent").

Recidivele dureroase ale pericarditei pot răspunde la AINS, dar de obicei necesită corticosteroizi. Odată ce steroizii sunt administraţi, dependenţa şi dezvoltarea anomaliilor induse de steroizi sunt potenţiale pericole. Prednisonul se începe cu o doză mare (1 până la 1,5 mg/kg/zi) timp de cel puţin 4 săptămâni şi se reduce treptat în următoarele 3 luni.7 Reducerea treptată la cea mai mică doză posibilă, folosind terapie cu zile alternative sau combinaţii cu AINS ar trebui să minimizeze riscurile asociate cu steroizii pe termen lung. În cele mai dificile cazuri, recidiva apare de fiecare dată când doza de prednison este redusă la mai puţin de 5 până la 20 mg/zi. Când se întâmplă acest lucru, pacientul trebuie menţinut timp de câteva săptămâni cu cea mai mică doză de supresie înainte de începerea următoarei reduceri. Un studiu recent multicentric de 51 de pacienţi urmăriţi timp de până la 10 ani sugerează că colchicina este atât eficientă, cât şi sigură pentru prevenirea recidivelor.8

Majoritatea autorilor recomandă 1 mg/zi po timp de cel puţin 1 an cu o diminuare treptată; necesitatea unei doze de încărcare de 2 până la 3 po mg este nerezolvată. Azatioprina şi ciclofosfamida au fost utilizate pentru a preveni episoadele recurente la pacienţii care nu răspund la doze mari de corticosteroizi sau care suferă de efecte secundare severe ale corticosteroizilor.7 Deşi au fost raportate rezultate încurajatoare la o serie de pacienţi care au suferit o intervenţie chirurgicală pentru pericardită recurentă, pericardiectomia poate

pur şi simplu abreviera, mai degrabă decât terminarea, dureroasa. Prin urmare, pericardiectomia trebuie luată în considerare numai atunci când încercările repetate de tratament medical au eşuat în mod clar, mai ales când există dovezi (sau cel puţin suspiciuni bine fundamentate) de complicaţii induse de steroizi.

EFUZIA PERICARDICĂ ŞI TAMPONADdiocenteza este importantă. Deşi absenţa oricărui colaps al camerei cardiace are o valoare predictivă negativă mare (92%), valoarea predictivă pozitivă este redusă (58%); şi, deşi valorile predictive pozitive şi negative au fost ridicate (82% şi, respectiv, 88%) pentru fluxurile venoase anormale din partea dreaptă (adică, predominanţa sistolică şi inversarea diastolică expiratorie), acestea nu au putut fi evaluate la mai mult de o treime dintre pacienţi.10

Îndepărtarea unor cantităţi mici de lichid pericardic tamponant (~50 ml) produce o îmbunătăţire semnificativă simptomatică şi hemodinamică din cauza relaţiei abrupte presiune pericardică-volum. Cu excepţia cazului în care există o boală cardiacă concomitentă sau o constricţie coexistentă (adică, pericardită efuziv-constrictivă), îndepărtarea întregului lichid pericardic normalizează presiunile pericardice, atriale, diastolică şi arterială ventriculară şi debitul cardiac (vezi Fig. 45-1). Tamponada cu presiune uşoară sau scăzută (adică, când presiunea venoasă este < 10 cm de apă, tensiunea arterială este normală şi pulsus paradoxus este absent), în special când etiologia este idiopatică, virală sau când răspunde la o terapie specifică (de exemplu, hormonul tiroidian), nu necesită pericardiocenteză. La cealaltă extremă, tamponada hiperacută (de obicei rezultată din traumatisme cardiace) necesită pericardiocenteză imediată ca măsură iniţială de triaj. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor se încadrează între aceste două extreme şi vor necesita drenaj pericardic. Fie mijloacele chirurgicale (prin incizie subxifoidiană, toracoscopie asistată video sau toracotomie), fie mijloacele percutanate (cu un ac sau cateter cu balon) realizează drenajul pericardic.

Cu excepţia cazului în care situaţia pune imediat viaţa în pericol, personalul cu experienţă ar trebui să efectueze pericardiocenteză într-o unitate echipată cu monitorizare radiografică, ecocardiografică şi hemodinamică pentru a optimiza succesul şi siguranţa.

a procedurii. Monitorizarea ritmului cardiac şi a tensiunii arteriale sistemice este o cerinţă minimă. Hemodinamica invazivă şi măsurarea presiunii pericardice sunt utile pentru diagnostic, în special în cazurile discutabile. Monitorizarea electrocardiogramei locale de la vârful acului nu este recomandată de toţi autorii, iar dacă se utilizează o astfel de monitorizare, este esenţial ca aparatul să aibă împământare echipotenţială. Avantajele pericardiocentezei cu ac includ capacitatea de a efectua măsurători hemodinamice atente şi cerinţe relativ simple de logistică şi personal (Tabelul 45-2). Siguranţa procedurii a fost crescută prin utilizarea ghidării ecoului 2-D (Fig. 45-2).11

Spatele pacientului trebuie ridicat la un unghi de aproximativ 30 de grade pentru a ajuta la acumularea anterioară şi inferioară a efuziunii. Abordul subxifoid este preferat din cauza localizarii sale extrapleurale si relativ avasculare. Ghidarea ecocardiografică sau tomografică computerizată ajută drenajul pericardic folosind locuri alternative pe peretele

toracic. Cu excepţia celor mai disperate măsuri, trebuie folosit un ac scurt teşit, de 5 până la 8 cm lungime (cu excepţia cazului în care pacientul este obez morbid). Urma acului este anesteziată cu lidocaină 1%, iar pielea este străpunsă cu o lamă la aproximativ 5 mm sub şi la stânga procesului subxifoid. Acul este ataşat printr-un robinet cu trei căi la un traductor de presiune şi o seringă de aspiraţie care conţine 1% lidocaină şi este avansat la un unghi de aproximativ 90 de grade faţă de piele până când este atins partea interioară a cutiei toracice. Butucul acului este apoi apăsat şi înclinat spre umărul stâng, iar acul este avansat cu precauţie cu o înclinare posterioară de 15 grade utilizând o acţiune de rotire „un rotor melcat". Ţesuturile mai adânci sunt anesteziate cu mici injecţii de lidocaină care urmează încercărilor de a aspira lichid. La perforarea pericardului parietal, poate fi apreciată un uşor „dare". Aspiraţia nereuşită (sau contactul epicardic, care poate fi indicat de un curent de leziune, bătăi ectopice ventriculare sau transmiterea unei senzaţii de „gâdilat" la degete) necesită reorientarea posterioară a butucului sau redirecţionarea acului spre umărul drept. respectiv fluoroscopia (Fig. 45-3). Cu excepţia cazului în care a existat o hemoragie intrapericardică masivă, lichidul cu sânge care provine din pericard nu se coagulează.

Un cateter francez de 6 până la 8 cm poate fi plasat peste un fir de ghidare atunci când lichidul pericardic poate fi extras liber şi cateterul lăsat pe loc pentru drenaj continuu (folosind doar o uşoară presiune negativă). Drenarea lichidului pericardic cu ajutorul unui cateter minimizează trauma, permite măsurarea presiunii pericardice şi instilarea de medicamente în pericard şi ajută la prevenirea (dar nu garantează) reacumularea lichidului pericardic. Drenajul prelungit (3 ± 2 zile) cu cateter este asociat cu o tendinţă către rate mai scăzute de recurenţă pe o perioadă de urmărire de aproape 4 ani.12 În general, drenajul trebuie să continue până când volumul volumului aspirat este mai mic de 25 ml/zi. Locul puncţiei pielii trebuie acoperit cu unguent antiseptic şi un pansament steril în timpul drenajului cateterului.

Deşi pericardiocenteza este de obicei bine tolerată, după drenaj au fost raportate edem pulmonar, colaps circulator şi disfuncţie acută a ventriculului drept şi stâng.13-15 Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru tamponare recurentă, în special cei cu revărsate hemoragice, care pot apărea în ciuda prezenţei unui cateter intrapericardic. Heparină diluată sau agenţi fibrinolitici pot fi instilaţi în cateter pentru a preveni coagularea. În general, pacienţii trebuie supravegheaţi timp de 24 de ore într-o unitate de terapie intensivă.

Complicaţiile majore ale pericardiocentezei includ lacerarea unui vas coronarian, perforarea miocardului (venele coronare cu pereţi subţiri şi camerele drepte ale inimii sunt deosebit de predispuse la sângerare puternică), hipotensiunea (adesea de origine reflexă), aritmia (atât atrială, cât şi ventriculară), perforarea unui plămân sau viscozul gastrointestinal.

Deşi pericardiocenteza poate oferi o uşurare eficientă, poate fi necesară pericardiotomia percutanată cu balon, pericardiotomia subxifoidă sau crearea chirurgicală a unei ferestre pleuropericardice sau peritoneo-pericardice16,17. Într-o revizuire retrospectivă, pericardiocenteza cu scleroterapie intrapericardică a fost la fel de eficientă ca o procedură chirurgicală deschisă de drenaj la pacienţii cu revărsat pericardic malign.18 Cu toate

acestea, siguranţa şi eficacitatea pericardiostomiei subxifoide s-au dovedit a fi superioare drenajului percutan atât în revărsatul benign cât şi în cel malign. Autorii acestui din urmă studiu au recomandat ca drenajul percutanat cu ac să fie rezervat pacienţilor cu instabilitate hemodinamică.16

Procedurile chirurgicale deschise oferă mai multe avantaje, inclusiv drenajul complet, accesul la ţesutul pericardic pentru diagnostice histopatologice şi microbiologice, capacitatea de a evacua efuziunile loculate şi absenţa leziunilor traumatice din cauza plasării oarbe a unui ac în spaţiul pericardic. Alegerea între pericardiocenteza cu ac

Figura 45-2 Înregistrare hemodinamică de la un pacient cu tamponada cardiacă înainte (A) şi după (B) pericardiocenteză. A. Pulsus paradoxus este evident din trasarea presiunii arterei femurale (FA). Observaţi absenţa coborârii Y pe trasarea atrială dreaptă (RA) şi presiunile egale şi crescute ale RA şi pericardice (IPP). B. După îndepărtarea lichidului pericardic, presiunile pericardice şi atriale drepte scad şi paradoxul pulsului dispare. (Cu amabilitatea Noble O. Fowler, MD. Din Hoit BD: Pericardial disease and pericardial heart disease. În O'Rourke RA (ed.): Steins's Internal Medicine, a 5-a ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1998, p. 273.)

iar drenajul chirurgical depinde de resursele instituţionale şi de experienţa medicului, de etiologia efuziunii, de nevoia de probe de ţesut diagnostic şi de prognosticul pacientului. Pericardiocenteza cu ac este adesea cea mai bună opţiune atunci când etiologia este cunoscută sau diagnosticul de tamponare este pus în discuţie, sau ambele, iar drenajul chirurgical este optim atunci când prezenţa tamponadei este certă, dar etiologia este neclară. Pericardiocenteza este nerecomandată când există mai puţin de 1 cm de efuziune, loculare sau dovezi de fibrină şi aderenţă (Fig. 45-4). Trebuie recunoscut faptul că abordările chirurgicale (pericardiotomie subxifoidă sau drenaj toracoscopic) pot fi efectuate folosind anestezie locală cu o morbiditate redusă. Indiferent de metoda de recuperare, lichidul pericardic trebuie trimis pentru hematocrit şi număr de celule; glucoză; Frotiuri Gram, Ziehl-Nielsen şi fungice; cultura virală, bacteriană şi fungică; si citologie. În funcţie de circumstanţele clinice, citologie; markeri tumorali şi antigeni carbohidraţi (pentru boala malignă suspectată); iar adenozin deaminaza, interferonul gamma, lizozima pericardică şi analizele PCR (pentru suspiciunea de tuberculoză) trebuie obţinute.

Soluţia salină IV trebuie administrată la pacienţii cu tamponada cardiacă care aşteaptă drenajul pericardic în efortul de a extinde volumul intravascular. Cu toate acestea, extinderea volumului

Figura 45-3 Imagine ecocardiografică bidimensională a unui revărsat pericardic acut (Peri eff) care complică revascularizarea miocardică transluminală percutanată. Localizarea unei colecţii loculate de lichid este utilizată pentru a dirija pericardiocenteza cu ac.

poate fi de valoare numai la pacienţii hipovolemici.19 Dobutamina sau nitroprusiatul pot fi utilizate pentru a creşte debitul cardiac după ce volumul sanguin a fost extins, dar numai ca măsură de temporizare. Reflexele vagale care complică tamponarea sau pericardiocenteza sunt tratate cu atropină (1 mg IV). Respiraţia cu presiune pozitivă trebuie evitată deoarece reduce întoarcerea venoasă, presiunea transmurală a ventriculului drept şi debitul cardiac.

Efuziunile recurente pot fi tratate fie prin pericardiocenteză repetă, scleroterapie cu tetraciclină, crearea chirurgicală a unei ferestre pericardice sau pericardiectomie. Pericardiectomia subtotală este de preferat atunci când pacientul este de aşteptat să supravieţuiască mai mult de 1 an. O fereastră pleuropericardică oferă o zonă mare pentru ca lichidul să fie reabsorbit şi este adesea efectuată la pacienţii cu efuziuni maligne. Pericardiectomia poate fi necesară pentru revărsate recurente la pacienţii dializaţi. La pacienţii în stare critică, o fereastră pericardică poate fi creată percutanat cu un cateter cu balon.20,21.

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ

Pericardita constrictivă este o afecţiune în care un pericard îngroşat, cicatrizat şi adesea calcificat limitează umplerea diastolică a ventriculilor. Deşi pericardita acută din majoritatea cauzelor se poate întâmpla în pericardită constrictivă, cea mai frecventă

chirurgie, iradiere mediastinală, tuberculoză (în special frecventă în ţările neindustrializate) şi alte boli infecţioase, neoplasme (în special pulmonare şi mamare), insuficienţă renală şi boli ale ţesutului conjunctiv. Deşi se crede în mod obişnuit că o grosime pericardică normală exclude diagnosticul de pericardită constrictivă, 28% din 143 de cazuri confirmate chirurgical au avut grosime pericardică normală la tomografie şi 18% au avut grosime normală la examenul histopatologic.22

Pericardita constrictivă cronică clasică este întâlnită mai rar decât în trecut, în timp ce pericardita constrictivă subacută (la săptămâni până la luni după leziunea care provoacă, cum ar fi după intervenţia chirurgicală cardiacă) devine din ce în ce mai frecventă. La acest ultim grup de pacienţi, constricţia poate fi tranzitorie, cu un curs care se poate întinde de la câteva săptămâni la câteva luni. Nu este surprinzător, calcificarea pericardică este mai puţin frecventă. Fiziologia constrictivă detectată prin Doppler s-a rezolvat fără pericardiectomie la 36 din 212 pacienţi studiaţi retrospectiv la Clinica Mayo după o medie de aproximativ 8 săptămâni23. La pacienţii asimptomatici (pericardită constrictivă ocultă), testele de efort şi, dacă sunt disponibile, consumul maxim de O2 trebuie cuantificate, măsurate jugular şi măsurate cu atenţie prin teste jugulare. Creşterea presiunii venoase jugulare, necesitatea terapiei diuretice, dovezile de insuficienţă hepatică şi toleranţa redusă la efort indică necesitatea intervenţiei chirurgicale.

Pericardiectomia este tratamentul definitiv pentru pericardita constrictivă, dar este nejustificată fie în constricţia precoce (clasa ocultă şi funcţională I), fie în boala severă, avansată (clasa funcţională IV), când riscul de intervenţie chirurgicală este excesiv (mortalitate operatorie 30% până la 40% faţă de 6% până la 19%) şi beneficiile sunt diminuate în mod prudent, deoarece unele cazuri de constrângere se rezolvă spontan. ca pacienţilor cu pericardită constrictivă subacută care sunt stabili hemodinamic să li se facă un test de management conservator timp de 2 până la 3 luni până când este clar că procesul constrictiv este permanent înainte de a se recomanda pericardiectomia. După pericardiectomie, ameliorarea simptomatică şi normalizarea cardiacă

operaţia se efectuează înainte ca boala să devină prea cronică (calcificarea se poate corela cu cronicitatea bolii în populaţiile cu o incidenţă scăzută a pericarditei tuberculoase26) şi când pericardiectomia este aproape completă. Este de dorit o rezecţie pericardică completă sau extinsă. Într-un studiu, rezultatul pe termen lung a fost prezis de trei variabile într-o analiză de regresie logistică treptat. Mai exact, prognosticul a fost mai rău odată cu creşterea vârstei şi a clasei New York Heart Association şi o etiologie post-iradiere.25 Într-un alt studiu, vârsta, disfuncţia renală, hipertensiunea pulmonară, disfuncţia ventriculară stângă şi hiponatremia au fost predictori adversi independenţi.27

Pericardiectomia este de obicei efectuată printr-o sternotomie mediană, deşi unii chirurgi preferă accesul printr-o toracotomie. În ciuda unui declin, riscul de mortalitate rămâne de aproximativ 6% până la 19%. Riscul este crescut de calcificarea puternică şi implicarea pericardului visceral. Disfuncţia sistolică a ventriculului stâng poate apărea după decorticarea unei inimi sever constrânsă. Deşi disfuncţia ventriculară stângă poate necesita tratament timp de câteva luni, de obicei se rezolvă complet. La pacienţii foarte selecţionaţi se poate lua în considerare transplantul ortotopic.25

Terapia medicală a pericarditei constrictive are un rol mic, dar important. La unii pacienţi pericardita constrictivă se rezolvă fie spontan, fie ca răspuns la diferite combinaţii de antiinflamatoare nesteroidiene, steroizi şi antibiotice23; la pacienţii rămaşi terapia medicală este adjuvantă. Terapia specifică cu antibiotice (de exemplu, antituberculoasă) trebuie iniţiată înainte de operaţie şi continuată după. Diureticele preoperatorii trebuie utilizate cu moderaţie, cu scopul de a reduce, nu de a elimina, presiunea jugulară crescută, edem şi ascita. Postoperator, diureticele trebuie administrate dacă nu apare diureza spontană. Presiunea venoasă centrală poate dura săptămâni până la luni pentru a reveni la normal după pericardiectomie. Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng poate scădea postoperator, pentru a reveni la normal luni mai târziu. Între timp, pot fi utile digoxina, diureticele şi vasodilatatoarele. Diureticele şi digoxina (în prezenţa fibrilaţiei atriale) sunt utile la pacienţii care nu sunt candidaţi pentru pericardiectomie din cauza riscului chirurgical ridicat.

Prevenirea constricţiei pericardice constă în terapia adecvată a pericarditei acute şi drenaj pericardic adecvat. Deşi instilarea de fibrinolitice (urokinaza 400.000 U per instilare la 1.600.000 U; streptokinază 250.000 UI pe instilare la 1.000.000 UI) este promiţătoare, instilarea corticosteroizilor este adesea ineficientă.28-29.

TRATAMENTUL CAUZELOR SPECIFICE ALE PERICARDITEI

Pericardita purulentă

Incidența și spectrul bacterian al pericarditei purulente s-au schimbat din cauza frecvenței crescânde a intervențiilor chirurgicale și instrumentarului cardiac, a modificărilor induse de selecție în flora responsabilă de infecțiile dobândite în spital și a supraviețuirii prelungite a gazdelor imunocompromise. Pericardita bacteriană se tratează cu explorare și drenaj chirurgical (pericardiectomia este de preferat) și antibiotice sistemice adecvate, care trebuie considerate adjuvante. Un indice ridicat de suspiciune este esențial deoarece, în cadrul adecvat, implicarea pericardică este adesea nerecunoscută atunci când complică infecția sistemică, iar trăsăturile caracteristice pericarditei acute sunt frecvent absente. Pragul pentru ecocardiografie la pacientul septic trebuie să fie scăzut și ori de câte ori se suspectează pericardită purulentă, spațiul pericardic trebuie explorat. Iriganții care conțin iod pot provoca constricție și ar trebui evitați. Fibrinoliticele (vezi mai devreme) pot fi utilizate pentru a liza aderențe fibroase, a lichefia exudatul purulent și a preveni pericardita constrictivă.28-29

Pericardita micobacteriană și fungică

Tuberculoza este o cauză majoră a pericarditei în țările neindustrializate, dar este o cauză mai puțin frecventă a pericarditei în Statele Unite. Cu toate acestea, incidența sa este în creștere din cauza infecției cu HIV.30 Pericardita tuberculoasă rezultă din răspândirea hematogenă a tuberculozei primare sau din distrugerea ganglionilor limfatici mediastinali infectați și, prin urmare, simptomele și semnele tipice și dovezile radiologice ale tuberculozei pulmonare sunt de obicei absente. Pericardita fibrinoasă cu necroză cazeizantă și infiltrat mononuclear dă naștere unei faze efuzive, care este adesea voluminoasă și semnificativă hemodinamic. O fază adezivă urmează rezoluției efuziunii și se întâmplă în aderențe dense, calcifice, cu constricție clinică la aproape jumătate dintre pacienți.

Diagnosticul de pericardită tuberculoasă se bazează pe (1) identificarea histologică, (2) cultura Mycobacterium tuberculosis, (3) pericardită cu tuberculoză extracardiacă dovedită sau (4) revărsat pericardic sensibil la terapia antituberculoză. ADN-ul M. tuberculosis detectat prin PCR, activitatea ridicată a adenozin deaminazei și concentrația de interferon gamma în lichidul pericardic sunt de asemenea diagnostice.1 Lichidul trebuie îndepărtat și cultivat, iar terapia antituberculoasă trebuie începută. În funcție de aspectul ecocardiografic, poate fi necesar drenajul subxifoid. Pericardiectomia precoce a fost recomandată de unii în toate cazurile de pericardită tuberculoasă, dar prognosticul pe termen lung (16 ani) al pacienților fără compresie cardiacă în timpul bolii acute care sunt tratați numai cu terapie medicală este excelent. la tratament. Pacienții cu pericardită tuberculoasă trebuie să primească terapie medicamentoasă triplă (izoniazidă 5 mg/kg până la maximum 300 mg, rifampină 10 mg/kg până la maxim 600 mg și fie streptomicina 15 mg/kg până la maximum 1 g, fie etambutol 5 până la 25 mg/kg până la maximum 59 g) timp de minim 2 luni. Corticosteroizii (prednison 1 până la 2 mg/kg/zi) pot fi utili dacă revărsatul pericardic persistă sau reapar în timpul terapiei și sunt benefice în mod acut în

reducerea morbidităţii şi mortalităţii, dar lipsesc date definitive care să susţină utilizarea lor pentru prevenirea constricţiei în revărsatul pericardic primar.32 Pericardiectomia poate fi necesară pentru tamponada cardiacă recurentă.

Pacienţii trebuie observaţi pentru constricţie deoarece până la jumătate dintre aceştia vor necesita pericardiectomie.33 Eşecul de ameliorare sau agravarea în 1 până la 2 luni, îngroşarea pericardică sau dovezile de constricţie necesită pericardiectomie urgentă.6 Pentru pacienţii cu hemodinamică compatibilă cu pericardită efuziv-constrictivă, planurile de pericardită viscerală şi parietală ar trebui făcute după câteva săptămâni de pericardiectomie viscerală şi pariectomie. Hipotensiunea arterială persistentă poate semnifica insuficienţă suprarenală tuberculoasă.

Pericardita care complică infecţia fungică profundă cu Histoplasma sau Coccidioides immitis poate fi imunologică, se rezolvă spontan şi nu necesită terapie specifică. Amfotericina B (până la 2,5 g în total), itraconazol (200 până la 400 mg/zi), ketoconazol (200 până la 400 mg/zi) şi fluconazol (200 până la 400 mg/zi) sunt rareori necesare. Revărsatul de tamponare şi constricţia necesită decompresie.

Decompresia chirurgicală şi terapia antifungică sau antimicrobiană specifică pot fi necesare pentru infecţia diseminată cu Candida, Aspergillus, Actinomycetes şi Nocardia.

Pericardita asociată HIV

Virusul imunodeficienţei umane (HIV) este o cauză importantă a bolii cardiace pericardice. De obicei, revărsările pericardice sunt mici şi asimptomatice în ambulatoriu, dar revărsările mari şi tamponada sunt frecvente la pacienţii internaţi cu SIDA în stadiu avansat. Revărsatul pericardic mare, simptomatic la pacienţii cu infecţie HIV trebuie investigat agresiv, deoarece două treimi din aceste cazuri au o cauză identificabilă.34 Tamponada la pacienţii cu HIV este de origine micobacteriană (M. tuberculosis sau avium-intracellulare) la aproximativ o treime dintre pacienţi.34

Pericardita neoplazica

Neoplazia metastatică rămâne cauza principală a bolii pericardice la pacienţii internaţi, cel mai adesea la pacienţii cu cancer pulmonar sau mamar, melanom, limfom şi leucemie acută. Multe cazuri sunt asimptomatice şi sunt găsite doar întâmplător la autopsie, dar altele provoacă simptome şi pot evolua spre tamponada cardiacă. Pericardul poate fi îngroşat şi poate provoca constricţie; mai rar, apare pericardita efuziv-constrictivă.

În aproape toate cazurile, lichidul trebuie îndepărtat dacă efuziunile mari sunt refractare sau dacă apare tamponada.35 Abordarea specifică depinde de longevitatea aşteptată a pacientului şi de starea medicală. Pericardiocenteza este asociată cu o rată mare de recurenţă şi nu furnizează ţesut pentru biopsie. Agenţii sclerozanţi, cum ar fi tetraciclina (500 până la 1000 mg în 20 ml de soluţie salină sterilă), reduc recidivele şi utilizarea lor poate fi luată în considerare la pacienţii cu prognostic prost. Cu toate acestea, scleroza este dureroasă, nu îmbunătăţeşte prognosticul şi poate să nu fie superioară doar unui cateter

permanent. Pericardiectomia subtotală este cea mai eficientă, dar trebuie efectuată numai la pacienţi selectaţi cu grijă. Pericardiotomia cu balon evită disconfortul şi riscul intervenţiei chirurgicale şi va înlocui probabil pericardiotomia subxifoidală chirurgicală la pacienţii critici, cu o supravieţuire limitată previzibil.36 Radioterapia şi instilarea intrapericardică de P32-coloid (o suspensie coloidală de fosfor radioactiv) sunt strategii eficiente şi dificile pentru controlul pericardicului toxicitati.35,37

Pericardită care complică infarctul miocardic

Pericardita este frecventă în primele câteva zile după infarctul miocardic, apare în până la 28% până la 43% din infarctele letale, dar este evidentă clinic în 7% din cazuri38 (vezi Capitolul 47 al Bolilor de inimă, ediţia a VII-a). Afectarea pericardică este legată de mărimea infarctului şi este asociată cu un prognostic nefavorabil.39 O problemă clinică importantă este măsura în care pericardita acută în infarctul miocardic influenţează managementul cu anticoagulante. O frecare pericardică care apare în primele 2 sau 3 zile fără un revărsat pericardic asociat nu trebuie să influenţeze deciziile clinice, dar pericardita care apare mai târziu în curs sau este însoţită de revărsat pericardic sau tamponada este o contraindicaţie a terapiei anticoagulante. Tamponarea cardiacă apare rar, cu excepţia pacienţilor care primesc anticoagulante sistemice sau care au ruptură cardiacă.

Tratamentul pericarditei de infarct este rareori indicat, dar atunci când este simptomatică, pericardita de infarct răspunde la AAS (până la 650 mg la fiecare 4 ore pe cale orală timp de 5 până la 10 zile); corticosteroizii trebuie evitati din cauza problemelor legate de vindecarea afectata a infarctului, dependenta de steroizi si efectele secundare toxice.

Terapia de reperfuzie precede aproape invariabil dezvoltarea pericarditei; prin urmare, luarea deciziilor clinice nu este de obicei afectată. Terapia de reperfuzie reduce incidenţa pericarditei postinfarct cu aproximativ jumătate40 şi, din motive care nu sunt complet clare, a contribuit la ca pericardita tardivă postinfarct miocardic să fie aproape depăşită.41 Când apare, sindromul Dressler este tratat în mod similar cu pericardita efuzivă acută idiopatică.

Boala pericardică indusă de radiaţii

Pericardita acută care apare precoce în timpul radioterapiei este mai puţin frecventă şi este cel mai probabil rezultatul efectelor induse de radiaţii asupra tumorii, mai degrabă decât un efect toxic direct al radiaţiilor asupra pericardului.42 În acest caz, terapia nu trebuie întreruptă, deşi poate fi necesară o reducere a dozei. O formă întârziată (de obicei mai mică de 1 an, dar foarte variabilă) de leziune pericardică se poate prezenta ca pericardită acută sau efuziune (adesea cu un anumit grad de compresie cardiacă). Reacţia pericardului la radiaţii este inflamaţia fibrinoasă43, adesea cu efuziune. Deşi leziunea acută dispare de obicei în 2 ani fără sechele, pericardita constrictivă şi efuziv-constrictivă se poate manifesta abia după mulţi ani.

În stadiul efuziv diagnosticul diferenţial include reapariţia neoplasmului; examinarea lichidului pericardic este atunci utilă deoarece lichidul prezintă frecvent semne de malignitate.44,45 Când diagnosticul rămâne în dubiu, poate fi necesară biopsia, în special

biopsia epicardică.46 Efuziunea se poate datora unei stări hipotiroidiene induse de radioterapie.

Pericardita acută indusă de radiaţii poate fi tratată simptomatic ca pericardită acută idiopatică. Revărsatul pericardic nesemnificativ hemodinamic poate fi, de asemenea, gestionat conservator, deoarece rezoluţia spontană este regula; totuşi, pericardiectomia trebuie oferită pacienţilor simptomatici cu revărsate pericardice mari, recurente. Pericardita constrictivă necesită pericardiectomie, cu excepţia cazului în care o biopsie (obţinută pentru a distinge constricţia de cardiomiopatia restrictivă secundară radiaţiilor) evidenţiază o fibroză endomiocardică semnificativă.

Boala Pericardică Traumatică

Traumele contondente şi penetrante sunt cauze importante ale pericarditei, în special în rândul bărbaţilor tineri. Pericardita cronică constrictivă, revărsatul pericardic recurent şi pericardita acută recurentă sunt complicaţii bine-cunoscute ale unor astfel de traume. Deşi pericardita traumatică este adesea umbrită de leziunile asociate şi de obicei se rezolvă fără evenimente, implicarea pericardică poate pune viaţa în pericol. Ecocardiografia utilizată în unitatea de traumatologie diagnostichează rapid şi precis hemopericardul la pacienţii cu răni cardiace potenţial penetrante.47 Nerepararea leziunii responsabile de tamponare este asociată cu un rezultat clinic slab.48 Pericardita constrictivă apare ocazional şi poate fi întârziată, prezentând săptămâni sau ani după leziune.49

Chilopericard

Revărsatul pericardic chilos urmează, în general, leziuni traumatice sau chirurgicale ale ductului toracic, dar pot rezulta din obstrucţia neoplazică a ductului toracic (chilopericard secundar); mai rar, pot fi idiopatice (primare). Eşecul de a răspunde la o dietă bogată în trigliceride cu lanţ mediu şi pericardiocenteză justifică ligatura ductului toracic şi pericardiectomia.50 În cazurile considerate inadecvate pentru terapia agresivă, se poate implanta un conduct pericardioperitoneal valvat.51

Boala pericardică la pacienţii cu insuficienţă renală

Pericardita complică atât uremia, cât şi terapia dialitică (hemoperitoneală şi peritoneală) şi poate fi silenţioasă clinic. Manifestarea clinică a bolii pericardice nefrogene poate fi pericardită acută fibrinoasă, revărsat pericardic sau tamponada cardiacă; pericardita constrictivă clasică este rară.

Deşi intensificarea dializei este o modalitate acceptată de tratament pentru boala nesemnificativă hemodinamic, există o controversă considerabilă cu privire la managementul optim al efuziunii pericardice mari, persistente sau recurente. Tamponada este o indicaţie pentru drenajul pericardic, iar efuziunea cronică mare, rezistentă, justifică pericardiocenteză. O abordare conservatoare, cum ar fi intensificarea dializei şi AINS, poate fi suficientă în cazurile mai puţin severe. Instilarea de steroizi neabsorbabili (triamcinolonă 50 mg la fiecare 6 ore timp de 2 până la 3 zile) direct în spaţiul pericardic a fost susţinută52,

dar datele controlate randomizate despre această formă de terapie sunt absente. Dacă este necesar drenajul cu ac, un cateter permanent trebuie lăsat în spaţiul pericardic timp de cel puţin 2 până la 3 zile. Pericardita efuzivă asociată dializei răspunde de obicei la o intensificare a dializei şi heparinizării regionale sau prin trecerea la dializă peritoneală. Pericardiectomia poate fi necesară în cazul efuziunilor intratable.

Mixedemul Boala Pericardică

Pericardita cu revărsat (uneori conţinând colesterol) apare la aproximativ o treime dintre pacienţii cu mixedem. Efuziunile se dezvoltă lent şi pot atinge dimensiuni prodigioase; rezoluţia lentă urmează de obicei instituirea terapiei de substituţie tiroidiană. Drenajul pericardic nu este, în general, indicat deoarece revărsările de mixedem provoacă rareori tamponare.

Boala pericardică legată de boala ţesutului conjunctiv

Pericardita poate însoți practic orice boală a ţesutului conjunctiv şi se poate prezenta fie ca pericardită acută sau cronică, cu sau fără revărsat.53 Deşi tamponada, boala efuziv-constrictivă şi pericardita constrictivă sunt complicaţii recunoscute, cele mai multe cazuri sunt subclinice şi în multe cazuri sunt recunoscute doar la autopsie. În absenţa tamponării sau a efuziunilor secundare infectate, AINS şi corticosteroizii sunt utili.

Bolile pericardice şi sarcina

Efuziunile de dimensiuni mici până la moderate apar în ultimul trimestru de aproximativ 40% din sarcinile sănătoase, în timp ce acumulările mai mari ar trebui să ridice îngrijorarea unei alte tulburări.54 Majoritatea bolilor pericardice în sarcină sunt gestionate ca şi pentru pacienta nesarcinată. Cu toate acestea, colchicina este contraindicată şi AAS în doze mari poate închide prematur canalul54. Pericardiocenteza trebuie rezervată pentru revărsate mari, tamponante şi suspectate de infecţie; ghidarea ecocardiografică evită iradierea fetală.

Boala pericardică indusă de medicamente şi iatrogenă

O mare varietate de medicamente şi toxine pot provoca boli cardiace pericardice (Tabelul 45-3), producând fie lupus indus de medicament, o reacţie de hipersensibilitate sau idiosincratică, iritaţie pericardică sau hemoragie. Tamponarea cardiacă după tromboliza cu tPA administrată pentru accident vascular cerebral a fost raportată recent.55

Boala pericardică iatrogenă rezultă atât din complicaţiile calculate, cât şi din neajunsurile neprevăzute ale procedurilor diagnostice şi terapeutice. Managementul specific depinde de procedura particulară; de exemplu, deşi puncţiile transeptale pot necesita pericardiocenteză de salvare, perforarea unei artere coronare de către un ghidaj poate necesita doar retragerea firului şi aşteptare atentă. Secţiunile arterei coronare în timpul procedurilor intervenţionale coronariene sunt tratate fie cu un stent acoperit, fie cu un balon de perfuzie. Ecocardiografia de rutină este recomandată după biopsia miocardică şi implantarea derivaţiei stimulatoare cardiace.1

Anticoagularea în pericardită

Managementul anticoagulării la pacienții cu pericardită acută și efuziune necesită analiza riscurilor și beneficiilor concurente; puține date obiective sunt disponibile pentru luarea deciziilor. Într-un studiu pe șapte pacienți cu infarct miocardic recent al peretelui anterior și pericardită (revărsat mic în cinci, moderat în doi), trombii VS apicali au fost tratați cu succes cu heparină parenterală și anticoagulare orală pe termen lung. pacienții cu risc tromboembolic mai mare pot fi trecuți la heparină în așteptarea unui răspuns clinic. Efuziunile inexplicabile trebuie evaluate amănunțit pentru a exclude hemoragia.

Confirmare

Mulțumim lui Ralph Shabetai pentru discuțiile sale utile și pentru încurajări.

Referințe

Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD și colab.: Ghid pentru diagnosticul și managementul bolilor pericardice rezumat executiv; Grupul de lucru pentru diagnosticul și managementul bolilor pericardice al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J 2004;25:587-610.

Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S: Tratamentul intrapericardic al efuziunii pericardice autoreactive cu triamcinolon; modalitatea de a evita efectele secundare ale terapiei sistemice cu corticosteroizi. Eur Heart J 2002;23:1503-8.

Topol EJ: Medicamente pentru artrită și evenimente cardiovasculare - „casa coxibilor". JAMA 2005;293:366-8.

Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J și colab.: Tratamentul colchicinei pentru pericardita recurentă. Un deceniu de experiență. Circulation 1998;97:2183-5.

Famaey JP: Colchicina în terapie: stadiul tehnicii și noi perspective ale unui medicament vechi. Clin Exp Rheumatol 1988;6: 305-17.

Spodick DH: Pericardul. Un manual cuprinzător. New York, Marcel Dekker, 1997.

Marcolongo R, Russo R, Laveder F și colab: Terapia imunosupresoare previne pericardita recurentă. J Am Coll Cardiol 1995;26:1276-9.

Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramio J, et al: Recurrent pericarditis. Alinare cu colchicina [vezi comentarii]. Circulation 1990;82:1117-20.

Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al: Should pericardial drenage be performed routinely in patients who have a large pericardial efusion without tamponade? Am J Med 1998;105:106-9.

Merce J, Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, et al: Corelation between clinical and Doppler echocardiographic findings in patients with moderate and large pericardial efusion: Implications for the diagnostic of cardiac tamponade. Am Heart J 1999;138:759-64.

Tsang TS, Enriquez-Sarano M, Freeman WK şi colab.: Pericardiocenteză terapeutică ghidată ecocardiografic consecutiv 1127: Profil clinic, modele de practică şi rezultate pe o perioadă de 21 de ani. Mayo Clin Proc 2002;77:429-36.

Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ şi colab.: Rezultatele efuziunii pericardice idiopatice semnificative clinic care necesită intervenţie. Am J Cardiol 2003;91:704-7.

Wolfe MW, Edelman ER: Disfuncţie sistolică tranzitorie după ameliorarea tamponadei cardiace. Ann Intern Med 1993;119:42-44.

Hamaya Y, Dohi S, Ueda N, et al: Colaps circulator sever imediat după pericardiocenteză la un pacient cu tamponada cardiacă cronică. Anesth Analg 1993;77:1278-81.

Armstrong WF, Feigenbaum H, Dillon JC: Dilatarea acută a ventriculului drept şi suprasolicitarea volumului ecocardiografic după pericardiocenteză pentru ameliorarea tamponadei cardiace. Am Heart J 1984;107:1266-70.

Allen KB, Faber LP, Warren WH şi colab.: Revărsat pericardic: pericardiostomie subxifoidă versus drenaj cu cateter percutan. Ann Thorac Surg 1999;67:437-40.

Olson JE, Ryan MB, Blumenstock DA: Unsprezece ani de experienţă cu fereastra pericardio-peritoneală în managementul efuziunilor pericardice maligne şi benigne. Ann Surg Oncol 1995;2:165-9.

Girardi LN, Ginsberg RJ, Burt ME: Pericardiocenteza şi scleroza intrapericardică: Terapie eficientă pentru efuziunile pericardice maligne. Ann Thorac Surg 1997;64:1427-8.

Spodick DH: tamponada cardiacă acută. N Engl J Med 2003; 349:684-90.

Ziskind AA, Pearce AC, Lemmon CC şi colab.: Pericardiotomie percutanată cu balon pentru tratamentul tamponadei cardiace şi revărsaturilor pericardice mari: Descrierea tehnicii şi raportarea primelor 50 de cazuri. J Am Coll Cardiol 1993;21:1-5.

Selig MB: Intervenţii pericardice percutanate transcateter: aspiraţie, biopsie şi pericardioplastie. Am Heart J 1993; 125:269-71.

Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK şi colab.: Pericardita constrictivă la 26 de pacienţi cu grosime pericardică normală din punct de vedere histologic. Tiraj 2003;108:1852-7.

Haley JH, Tajik AJ, Danielson GK şi colab.: Pericardită constrictivă tranzitorie: Cauze şi istorie naturală. J Am Coll Cardiol 2004;43:271-5.

Seifert FC, Miller DC, Oesterle SN şi colab.: Tratamentul chirurgical al pericarditei constrictive: Analiza rezultatului şi a erorii de diagnostic. Tiraj 1985;72:II264-73.

Ling LH, Oh JK, Schaff HV şi colab.: Pericardita constrictivă în era modernă: Evoluţia spectrului clinic şi impactul asupra rezultatului după pericardiectomie. Circulaţie 1999;100:1380-86.

Ling L, Oh J, Breen J, et al: Pericardita constrictivă calcificată: este încă cu noi? Ann Intern Med 2000;132:444-50.

Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K şi colab.: Pericardita constrictivă: Etiologie şi supravieţuire specifică cauzei după pericardiectomie. J Am Coll Cardiol 2004;43:1445-52.

Mann-Segal DD: Utilizarea fibrinoliticelor în pericardita purulentă. Intensive Care Med 1999;25:338-9.

Ustunsoy H, Celkan MA, Sivrikoz MC, et al: Terapia fibrinolitică intrapericardică în pericardita purulentă. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:373-6.

Mastroianni A, Coronado O, Chiodo F: Pericardita tuberculoasă şi SIDA: rapoarte de caz şi revizuire. Eur J Epidemiol 1997;13: 755-9.

Long R, Younes M, Patton N, et al: Pericardita tuberculoasă: rezultat pe termen lung la pacienţii care au primit terapie medicală singur. Am Heart J 1989;117:1133-9.

Ntsekhe M, Wiysonge C, Volmink JA, et al: Corticosteroizi adjuvanti pentru pericardita tuberculoasă: promiţător, dar nu dovedit. QJM 2003;96:593-9.

Fowler N: Pericardită tuberculoasă. J Am Med Assn 1991;266: 99-103.

Estok L, Wallach F: Tamponada cardiacă la un pacient cu SIDA: O revizuire a bolii pericardice la pacienţii cu infecţie HIV. Mt Sinai J Med 1998;65:33-9.

Tsang TS, Seward JB, Barnes ME şi colab.: Rezultatele tratamentului primar şi secundar al efuziunii pericardice la pacienţii cu malignitate. Mayo Clin Proc 2000;75:248-53.

Shepherd F: Revărsat pericardic malign. Curr Opin Oncol 1997;9:170-4.

Dempke W, Firusian N: Tratamentul efuziunii pericardice maligne cu coloid 32P. Br J Cancer 1999;80:1955-7.

Widimsky P, Gregor P: Implicarea pericardică în cursul infarctului miocardic. Un studiu clinic şi ecocardiografic pe termen lung. Chest 1995;108:89-93.

Correale E, Maggioni AP, Romano S şi colab.: Comparaţie între frecvenţa, semnificaţia diagnostică şi prognostică a implicării pericardice în infarctul miocardic acut tratat cu şi fără trombolitice. Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI). Am J Cardiol 1993;71:1377-81.

Correale E, Maggioni AP, Romano S, et al: Pericardial implication in acute myocardial infarct in the post-thrombolytic era: Clinical meaning and value. Clin Cardiol 1997;20:327-31.

Shahar A, Hod H, Barabash GM, et al: Dispariţia unui sindrom: sindromul Dressler în era trombolizei. Cardiology 1994;85:255-8.

Stewart J, Fajardo L: Boala cardiacă indusă de radiaţii: o actualizare. Prog Cardiovasc Dis 1984;27:173-94.

Benoff LJ, Schweitzer P: Leziuni cardiace induse de radioterapie. Am Heart J 1995;129:1193-6.

Meyers D, Meyers R, Prendergast T: Utilitatea testelor de diagnostic asupra lichidului pericardic. Chest 1997;111:1213-21.

Bedrossian C: Pete speciale, vechi şi noi: impactul imunocitochimiei în citologia efuziunii. Diagn Cytopathol 1998;18:141-9.

Maisch B, Pankuweit S, Brilla C şi colab.: Tratamentul intrapericardic al pericarditei inflamatorii şi neoplazice ghidat de pericardioscopie şi biopsie epicardică - rezultate dintr-un studiu pilot. Clin Cardiol 1999;22:I17-22.

Rozycki GS, Feliciano DV, Oshsner MG şi colab: Rolul ultrasunetelor la pacienţii cu posibile plăgi cardiace penetrante: un studiu prospectiv multicentric. J Trauma 1999; 46:543-51.

Thakur RK, Aufderheide TP, Boughner DR: Evaluare ecocardiografică de urgenţă a traumatismelor toracice penetrante. Can J Cardiol 1994;10:374-6.

Meleca MJ, Hoit BD: Hematom intrapericardic nerecunoscut anterior care duce la ascită abdominală refractară. Chest 1995;108:1747-8.

Nguyen DM, Shum-Tim D, Dobell AR şi colab.: Managementul chilotoraxului/chilopericardului după chirurgia cardiacă pediatrică: o experienţă de 10 ani. J Card Surg 1995;10:302-8.

Molnar TF, Jeyasingham K: Şunt pericardioperitoneal pentru revărsate pericardice persistente: O nouă procedură de drenaj. Ann Thorac Surg 1992;546-70.

Wood JE, Mahnensmith RL: Pericardita asociată cu insuficienţă renală: Evoluţie şi management. Semin Dial 2001;14:61-6.

Langley RL, Treadwell EL: Tamponada cardiacă şi tulburări pericardice în bolile ţesutului conjunctiv: Raport de caz şi revizuire a literaturii. J Natl Med Assoc 1994;86:149-53.

Ristic AD, Seferovic PM, Ljubic A, et al: Pericardial disease in pregnancy. Herz 2003;28:209-15.

Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, et al: Hemopericard and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic AVC. Neurology 1998;50:1857-9.

Khandheria BK, Shub C, Nishimura RA şi colab.: Pentru a anticoagulare sau nu: Implicaţii pentru managementul pacienţilor cu infarct miocardic acut complicat atât de tromb ventricular stâng, cât şi de revărsat pericardic. Can J Cardiol 1987;3:173-6.

Momentul optim al intervenţiei chirurgicale şi mecanice în boala cardiacă valvulară nativă

Edmund A. Bermudez şi William H. Gaasch

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere 798

Stenoza aortică 798

Stenoza mitrala 800

Insuficienţă aortică 803

Insuficienţă mitrală 807 Boala valvei pe partea dreaptă Direcţii viitoare 811

STENOZA AORTICA

Momentul intervenţiei chirurgicale în managementul disfuncţiei valvulare native izolate depinde de mai multe elemente. Prezenţa simptomelor este importantă şi reflectă adesea sarcina hemodinamică pe care leziunile o pun asupra dimensiunii şi funcţiei ventriculare. Când leziunile sunt uşoare ca severitate, funcţia sistolică ventriculară rămâne în mare parte neschimbată, iar pacientul rămâne asimptomatic. Cu toate acestea, pe măsură ce leziunile progresează în severitate, impactul lor hemodinamic poate începe să apară pe măsură ce geometria ventriculară şi funcţia se schimbă. Simptomele cardiovasculare pot urma în cele

din urmă şi, dacă nu sunt tratate, pot apărea disfuncţie ventriculară persistentă şi compromis circulator. Prin urmare, este o triadă de severitate a leziunii, funcţie ventriculară şi simptomatologie care ghidează în mare măsură momentul intervenţiei într-un efort de a evita disfuncţia ventriculară ireversibilă şi morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară.1

Progresele tehnologice au permis detectarea şi evaluarea precisă non-invazivă a disfuncţiei valvulare. În special, ecocardiografia a devenit piatra de temelie a evaluării leziunilor valvulare. Impactul hemodinamic al bolii valvulare poate fi evaluat şi cuantificat cu uşurinţă folosind analize multiparametrice care includ o evaluare a dimensiunii şi funcţiei ventriculare.2 În unele cazuri, totuşi, severitatea bolii valvulare poate fi ambiguă sau diferită de alte constatări clinice, lăsând îndoieli diagnosticul de severitate. În aceste cazuri, hemodinamica invazivă poate fi obţinută la cateterismul cardiac şi utilizată pentru a ajuta la clarificarea severităţii leziunii. Totuşi, severitatea leziunii în sine nu impune neapărat corectarea chirurgicală.

Terapia corectivă pentru boala valvulară este mecanică şi absolută. Procesul de decizie pentru a ajunge la o trimitere pentru corecţie chirurgicală este adesea complex şi necesită luarea în considerare a riscului procedurii în sine şi a riscurilor protetice ale valvelor cardiace în raport cu condiţiile specifice pacientului. Prin urmare, tipul de intervenţie mecanică (percutanată sau chirurgicală, reparaţie versus înlocuire) este un factor în momentul intervenţiei.

Evaluarea severităţii stenozei

Severitatea stenozei aortice poate fi evaluată neinvaziv prin ecocardiografie sau invaziv în timpul cateterismului cardiac.3 Ambele metode pot oferi o evaluare precisă a ariei valvei şi a gradienţilor transaortici. Cu toate acestea, datorită uşurinţei şi acurateţii sale, ecocardiografia rămâne modalitatea principală de evaluare şi urmărire a stenozei aortice. La aproape toţi pacienţii, evaluarea transtoracică oferă informaţii hemodinamice adecvate în evaluarea severităţii stenozei, astfel încât strategiile de management să poată fi bine formulate. Informaţiile morfologice (de exemplu, modelul şi gradul de calcifiere, numărul de cuspizi), precum şi o evaluare a funcţiei ventriculare şi a hipertrofiei, pot fi obţinute cu uşurinţă.

Severitatea leziunii poate fi de obicei clasificată prin calculul ariei valvei aortice şi măsurarea gradientului de presiune transvalvular mediu.4 Prin ecocardiografie, ecuaţia de continuitate poate fi aplicată cu uşurinţă pentru a determina aria valvei cu gradienţi medii măsuraţi prin tehnici Doppler.

AVA = n (D/2)2 x V~—

vav

unde AVA = aria valvei aortice, D = diametrul tractului de evacuare ventricular stâng, Vlvot este viteza sângelui prin tractul de ieşire al ventriculului stâng (LVOT) măsurată prin Doppler cu undă de puls şi VAV este viteza maximă prin valva aortică măsurată prin Doppler cu undă continuă. Precizia în determinarea zonei valvei prin ecocardiografie depinde de precizia măsurării acestor elemente. Calcificarea poate prezenta probleme în măsurarea precisă a diametrului LVOT. Ferestrele multiple de interogare care sunt aliniate optim cu fluxul sanguin asigură o determinare mai precisă a vitezei maxime. Planimetria directă a valvei aortice poate fi efectuată prin ecocardiografie transesofagiană şi se corelează bine cu aria valvei derivate din Doppler.

Dacă se efectuează cateterism cardiac, se aplică formula derivată de Gorlin şi Gorlin5 pentru a calcula aria orificiului.

_ CO/SEP(HR)

AVA 44,3(C)^MG

unde AVA = aria valvei aortice (cm2), CO = debitul cardiac (mL/min), SEP = perioada de ejecţie sistolice (sec), HR = frecvenţa ventriculară (bpm) şi MG = gradient transvalvular mediu. Un calcul precis al debitului cardiac depinde de utilizarea adecvată a termodiluţiei (care este mai puţin precisă cu stări de debit scăzut, insuficienţă tricuspidiană semnificativă sau ritm neregulat); Fick (care necesită măsurarea precisă a consumului de oxigen); sau tehnica angiografică.5 Amplasarea traductorului şi sincronizarea măsurătorilor sunt variabile importante în calcularea precisă a suprafeţelor valvei.

Ambele tehnici de evaluare a suprafeţei valvei depind de debit, astfel încât suprafeţele valvei calculate pot fi relativ mici în prezenţa debitului scăzut (adică, debit cardiac scăzut) şi a gradienţilor de presiune scăzută. În timpul cateterismului, calculul rezistenţei valvei poate fi util în aceste situaţii.6 Rezistenţa valvei aortice poate fi calculată după cum urmează:

Rav = [(MG) x (HR) x (SEP)] x 1,33

unde RAV = rezistenţa valvei aortice (dyne-sec-cm-5), HR = frecvenţa ventriculară (bpm), MG = gradient transvalvular mediu (mm Hg) şi SEP = perioada de ejecţie sistolice (sec). Deoarece rezistenţa poate fi mai puţin sensibilă la modificările fluxului, o rezistenţă mai mare a valvei (>250 dine-sec-cm-5) este în general observată în cazul stenozei aortice cu adevărat severe. Utilizarea dobutaminei fie la cateterizarea cardiacă, fie cuplată cu ecocardiografia poate fi benefică în aceste condiţii pentru a ajuta la diferenţierea „pseudo" de stenoza adevărată7 şi este discutată mai târziu.

Presupunând debit cardiac normal, stenoza aortică severă este de obicei prezentă atunci când gradienţii medii depăşesc 40 mm Hg. Prin ecocardiografie, aceasta corespunde de obicei unei viteze transaortice de vârf care depăşeşte 4,0 până la 4,5 metri pe secundă.8 Stenoza aortică este considerată severă atunci când aceste valori sunt prezente sau aria valvulară calculată este mai mică de 1,0 cm.2 Tabelul 46-1 oferă definiţii pentru stenoza aortică uşoară, moderată şi severă.

Ocazional, măsurile neinvazive și invazive oferă rezultate diferite în ceea ce privește severitatea. Pe lângă fidelitatea tehnică în măsurare, fenomenul de recuperare a presiunii poate explica unele diferențe. La distal de stenoză, o parte din energia cinetică a fluxului sanguin poate fi recuperată prin presiune, fenomen care este mai evident atunci când aorta ascendentă este mică. În aceste cazuri, viteza ecocardiografică poate fi mai mare, iar aria valvei poate părea mai mică decât cea determinată la cateterismul cardiac. Calculul unui coeficient de pierdere de energie ecocardiografic prin contabilitate

Tabelul 46-1 Măsuri de severitate în stenoza aortică

pentru mărimea aortei ascendente proximale poate fi de ajutor pentru a reconcilia diferențele calculate.9,10

În general, gradienții de presiune și zonele valvulare prin ecocardiografie și cateterismul cardiac se corelează bine între ele, astfel încât, în majoritatea cazurilor, doar ecocardiografia este necesară pentru a defini severitatea stenozei aortice. Prin urmare, cu excepția cazului în care evaluarea neinvazivă este ambiguă, cateterismul cardiac este utilizat numai pentru identificarea bolii coronariene înainte de intervenția chirurgicală a valvei aortice.

Pacienți simptomatici

Momentul intervenției chirurgicale în stenoza aortică severă este clar din istoria sa naturală. Odată ce simptomele de insuficiență cardiacă, angină sau sincopă se dezvoltă, prognosticul se schimbă brusc; supraviețuirea la 2 ani a pacienților care se prezintă cu insuficiență cardiacă se apropie de 50% fără corecție chirurgicală.11 Nu sunt disponibile studii clinice randomizate care să compare rezultatul cu terapia medicală versus corectarea chirurgicală la pacienții simptomatici, dar datele observaționale demonstrează în mod constant că înlocuirea valvei aortice este asociată cu o îmbunătățire substanțială a supraviețuirii globale și a simptomatologiei universale recomandate pentru pacienții12. stenoza suferă o corecție chirurgicală.

Rezultatul și riscul intervenției chirurgicale sunt în parte legate de funcția ventriculară stângă.16 La pacienții cu disfuncție ventriculară stângă ușoară sau moderată, înlocuirea valvei aortice conferă un rezultat favorabil similar cu cei cu funcție ventriculară stângă normală. Postsarcina excesivă, numită și nepotrivire postsarcină, este cauza principală a disfuncției la mulți, dacă nu la majoritatea acestor pacienți și este corectată prompt după înlocuirea valvei.17 La cei cu funcție ventriculară stângă redusă sever, este posibil ca rezolvarea completă a simptomelor și disfuncția ventriculară stângă să nu aibă loc. status.19-23 Prezența bolii coronariene este asociată cu creșterea mortalității după intervenție chirurgicală la pacienții cu FEVS sever scăzut24; acest lucru sugerează că nepotrivirea postsarcină nu este cauza principală a disfuncției ventriculare la acești pacienți.

Stenoza aortică cu gradient scăzut

Pacienţii cu stenoză aortică severă (AVA < 1,0 cm2) se pot prezenta cu gradiente de presiune transvalvulară scăzute (gradient mediu < 30 mm Hg) în cazul disfuncţiei ventriculare stângi severe.25 Această discrepanţă nominală, care apare în prezenţa fluxului transvalvular scăzut, poate fi observată la pacienţii cu disfuncţie contractilă primară sau o combinaţie excesivă de două, după două disfuncţie. La cei cu stenoză cu adevărat severă, utilizarea unei doze mici de perfuzie cu dobutamina produce, în general, o creştere a debitului şi o creştere a gradientului de presiune transvalvular, cu modificări reduse sau deloc ale zonei valvei. În schimb, o „pseudostenoză" poate fi legată de forţa redusă de deschidere a supapei care este cauzată de ventriculul slăbit. În această situaţie, infuzia de dobutamina măreşte deschiderea valvei; există o creştere a debitului transvalvular cu o schimbare mică sau deloc a gradienţilor de presiune, iar aria supapei efective calculată creşte. Perfuzia de dobutamina oferă, de asemenea, informaţii importante despre rezerva contractilă a ventriculului stâng. Astfel, o rezervă contractilă limitată (adică, creşterea volumului stroke este < 25% în timpul perfuziei cu dobutamina) identifică pacientul cu o deficienţă contractilă severă şi un prognostic prost, indiferent de tratamentul medical sau chirurgical.26

Pacienţi în vârstă

Stenoza aortică calcificată este cea mai frecventă leziune valvulară observată la pacienţii vârstnici. Indicaţiile pentru intervenţie chirurgicală sunt aceleaşi ca şi pentru pacienţii mai tineri. Deşi vârsta înaintată s-a dovedit a fi un factor determinant al rezultatului, aceasta nu exclude intervenţia chirurgicală, deoarece majoritatea pacienţilor vârstnici au un rezultat bun după intervenţia chirurgicală. De exemplu, într-un studiu retrospectiv amplu pe 1100 de pacienţi cu vârsta mai mare de 80 de ani supuşi înlocuirii valvei aortice, ratele mortalităţii cardiace şi de toate cauzele la 30 de zile au fost de 4% şi, respectiv, 6,6%27.

Pacienţii vârstnici pot prezenta caracteristici anatomice care pot necesita consideraţii chirurgicale suplimentare.28,33 De exemplu, femeile în vârstă pot avea căi de evacuare înguste şi dimensiuni inelare aortice mai mici. Acest lucru poate necesita dilatare inelară pentru a permite o proteză mai mare sau ocazional necesită o grefă compozită. În plus, calcificarea puternică nu este neobişnuită şi poate necesita o debridare extinsă. Trebuie luate în considerare comorbidităţile şi dorinţele şi aşteptările pacientului.

Rolul intervenţiei percutanate

Dilatarea percutanată cu balon a valvei aortice stenotice joacă un rol esenţial la cei foarte tineri cu leziuni congenitale.34 Cu toate acestea, valvotomia cu balon aortic joacă un rol limitat la pacienţii adulţi cu boală calcificată severă.35 La adulţi ratele de morbiditate şi mortalitate sunt ridicate, cu rate de mortalitate în spital raportate între 3,5% şi durabilitate limitată3613. deoarece majoritatea pacienţilor prezintă recurenţă în decurs de 6 luni până la 1 an.37 Deşi procedura a fost folosită ca o punte către intervenţie chirurgicală, datele care susţin acest lucru sunt limitate; în majoritatea circumstanţelor, înlocuirea operativă directă este mai potrivită.

Pacienţi asimptomatici

Inlocuirea valvei aortice la pacientii asimptomatici cu stenoza severa este controversata. În ciuda datelor limitate, unii experţi susţin intervenţia chirurgicală mai devreme, susţinând că leziunile miocardice ireversibile şi fibroza pot apărea în absenţa simptomelor şi că în această perioadă există un risc finit de moarte subită. pacienţii cu un răspuns anormal la efort, funcţie sistolica anormală, aritmii ventriculare sau hipertrofie marcată cu funcţie hiperdinamică şi cei cu o combinaţie de calcificare valvulară marcată, o viteză maximă a jetului de > 4 m/sec şi dovezi de progresie rapidă (adică, o creştere a vitezei jetului > 0,3 m/sec în decurs de 40-43 de ani). riscurile de protezare pe termen lung trebuie cântărite. În afară de complicaţiile perioperatorii, implantarea unei proteze este asociată cu o rată anuală semnificativă de complicaţii.44 Prin urmare, riscul de înlocuire a valvei probabil depăşeşte beneficiul la cei care sunt cu adevărat asimptomatici cu funcţie ventriculară stângă normală. Mulţi, dacă nu majoritatea, pacienţii cu factorii de risc menţionaţi anterior vor dezvolta simptome după o perioadă scurtă de timp şi apoi se vor califica pentru corectarea chirurgicală promptă.

Progresia spre boală simptomatică este frecventă la pacienţii cu stenoză severă, cu o incidenţă raportată de 14% la 1 an şi 38% la 2 ani.45 În plus, progresia mai rapidă a bolii este mai probabilă la cei cu boală coronariană concomitentă, calcificare semnificativă a valvei şi la cei peste 50 de ani.42 viteze > 0,3 m/sec sau o scădere a ariei valvei mai mare de 0,1 cm2 pe an.40 Astfel, monitorizarea regulată este justificată la pacienţii asimptomatici cu stenoză severă. Indiferent de simptome, pacienţii care suferă o altă intervenţie chirurgicală valvulară sau bypass coronarian sunt supuşi, în general, înlocuire a valvei aortice în acelaşi timp.

Rolul testelor de efort

Testarea la efort a fost propusă ca metodă de stratificare a riscului la pacienţii cu stenoză aortică severă, dar fără simptomatologie clară.46 Nu trebuie efectuată la cei ale căror simptome sunt atribuibile stenozei aortice. Cu toate acestea, cu supravegherea atentă a medicului, testarea la efort poate fi luată în considerare şi poate descoperi simptome induse de efort şi intoleranţă. Prezenţa hipotensiunii induse de efort prefigurează un prognostic prost. Într-un studiu pe 66 de pacienţi asimptomatici cu stenoză aortică severă, dar fără boală coronariană angiografică urmărită în medie de 15 luni, patru pacienţi au murit brusc, toţi patru având un test anormal47,48.

Abordare generală

Corectia chirurgicala trebuie efectuata la toti pacientii cu stenoza aortica severa simptomatica (Tabelul 46-2). Înlocuirea valvei aortice a fost asociată cu îmbunătăţiri marcate ale ratelor de morbiditate şi mortalitate în numeroase subgrupuri simptomatice. În general, pacienţii cu stenoză aortică doar moderată şi simptome asemănătoare cu cele ale stenozei aortice nu necesită intervenţie chirurgicală; ar trebui căutate alte cauze ale simptomelor. Cu rare excepţii, înlocuirea valvei nu trebuie efectuată la pacienţii cu adevărat

asimptomatici. Pacienţii asimptomatici cu caracteristici cu risc ridicat necesită o monitorizare atentă. Figura 46-1 oferă o abordare algoritmică care încorporează aceste recomandări.25

STENOZA MITRALA

Evaluarea severităţii

Ecocardiografia este modalitatea preferată de evaluare a prezenţei şi severităţii stenozei mitrale.49 Domingul clasic al foiţei anterioare este uşor de identificat din imaginile 2-D, la fel ca şi alte caracteristici morfologice importante în evaluarea stenozei mitrale. Tehnicile Doppler sunt utilizate pentru a măsura gradienţii de presiune transmisială folosind ecuaţia Bernoulli modificată, precum şi pentru a calcula aria valvei mitrale (MVA)

folosind metoda de înjumătăţire a presiunii diastolice sau ecuaţia de continuitate. Aceste măsuri se corelează bine cu zonele valvulare care sunt derivate la cateterizarea cardiacă.50 Metoda presiunii la jumătatea timpului nu trebuie utilizată atunci când este prezentă insuficienţă aortică semnificativă sau imediat după valvotomia mitrală, deoarece anomaliile complianţei atriale sau ventriculare pot afecta calculul MVA.51 Alte tehnici pot fi utilizate pentru calcularea MVA, inclusiv metoda izovolumetrică proximală a suprafeţei arteriei pulmonare (PISA2). trebuie determinate presiunile pentru a ajuta la evaluarea hemodinamică.

Evaluarea morfologică a aparatului mitral oferă informaţii importante care pot ajuta la ghidarea tipului de intervenţie mecanică (adică valvuloplastie mitrală percutanată cu balon, comisurotomie chirurgicală sau înlocuirea valvei). Ecocardiografia oferă o evaluare a mobilităţii, grosimii, calcificării şi îngroşării subvalvulare. Când

Tabelul 46-2 Recomandări pentru utilizarea înlocuirii valvei aortice la pacienţii cu stenoză aortică

Inlocuirea valvei aortice este indicata

Pacienţi cu stenoză aortică severă şi simptome (angină, sincopă sau insuficienţă cardiacă)

Pacienţii cu stenoză aortică severă sau moderată care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass aortă coronariană sau a unei intervenţii chirurgicale pe aortă sau alte valve cardiace

Înlocuirea valvei aortice este posibil indicată

Pacienţi asimptomatici cu stenoză aortică severă şi la

cel puţin unul dintre următoarele:

Fracţia de ejecţie < 50%

Instabilitate hemodinamică în timpul efortului

(de exemplu, hipotensiune arterială)

Folioţele de aritmie ventriculară sunt relativ mobile, necalcificate şi cu o mică afectare subvalvulară, valvuloplastia percutanată cu balon mitral (PMBV) este în general de succes şi oferă o abordare nechirurgicală sigură şi eficientă.53 Un sistem de scor ecocardiografic descris de Wilkins54 combină aceşti factori într-o abordare utilă pentru a prezice succesul procedural46 (T). Gradul de calcificare comisurală a fost, de asemenea, utilizat pentru a ajuta la identificarea celor mai adecvaţi candidaţi pentru PMBV. Un sistem similar de scoring a fost descris pentru a prezice probabilitatea de insuficienţă mitrală severă postprocedurală.57 Când pacienţii au anomalii mitrale semnificative (scor > 10), sensibilitatea şi specificitatea pentru prezicerea insuficienţei mitrale severe este de 82% şi, respectiv, 91%. În cele din urmă, scorurile morfologice ecocardiografice mai mari au fost legate de costuri mai ridicate pentru spitalizare.58

Măsurătorile hemodinamice în timpul cateterismului cardiac pot fi efectuate atunci când constatările neinvazive sunt ambigue sau discordante cu constatările clinice. Se pot măsura gradienţii de presiune transmisială, iar MVA poate fi calculată folosind formula hidraulică Gorlin.59 Presiunile şi rezistenţa pulmonară sunt obţinute de rutină pentru a evalua efectul hemodinamic al stenozei asupra circulaţiei pulmonare. Când ocluzia cu balon al arterei pulmonare sau presiunea în pană este utilizată ca surogat pentru presiunea atrială stângă, gradientul presiunii transmitrale poate fi supraestimat în ciuda ajustării pentru întârzierea de fază. Puncţia transseptală este, prin urmare, mai adecvată în determinarea gradientului de presiune, mai ales dacă se pune la îndoială acurateţea presiunii în pană.60 Ventriculografia stângă este utilizată pentru a evalua prezenţa insuficienţei mitrale semnificative şi se efectuează angiografia coronariană dacă se are în vedere intervenţia.

Zona valvei mitrale de repaus şi gradientul mediu de presiune sunt utilizate pentru a clasifica severitatea stenozei mitrale (Tabelul 46-4). Nu de puţine ori, însă, simptomele pacientului pot fi disproporţionate cu severitatea stenozei în stare bazală sau de repaus. În aceste cazuri, evaluarea hemodinamicii cu efort la cateterism sau cuplată cu ecocardiografia poate ajuta la clarificarea sarcinii fiziologice a stenozei mitrale.61 Dacă se observă o creştere semnificativă a gradientului presiunii transmisibile medii (> 15 mm Hg) sau a presiunii capilare pulmonare (> 25 mm Hg) sau dacă rezultă o intervenţie hipertensiune pulmonară > 60 mm Hg, atunci ar trebui luată în considerare o intervenţie de 60 mm Hg. dacă morfologia valvei este adecvată.62 Prin urmare, o evaluare a severităţii cu

Tabelul 46-3 Clasificarea ecocardiografică a anatomiei valvei mitrale

Pliant Mobilitate

Supapă foarte mobilă cu restricţie limitată la vârfurile prospectului

Porţiunea mijlocie şi baza pliantelor cu mobilitate redusă

Pliantele supapelor se deplasează înainte în diastolă, în principal la bază

Nicio mişcare înainte sau minimă a foilor în diastola

Îngroşarea valvulară

Pliante aproape normal (4-5 mm)

Îngroşarea foliolei mijlocii, îngroşarea marcată a marginilor

Îngroşarea se extinde prin întregul foliole (5-8 mm)

Îngroşare marcată a întregului ţesut foliar (>8-10 mm)

Îngroşarea subvalvulară

Îngroşarea minimă a structurilor cordale chiar sub supapă

Îngroşarea cordelor care se extinde până la o treime din lungimea cordelor

Îngroşare extinzându-se până la treimea distală a cordelor

Îngroşarea şi scurtarea extinsă a tuturor cordelor care se extind până la muşchiul papilar

Calcificarea valvulară

O singură zonă cu luminozitate ecou crescută

Zone împrăştiate de luminozitate limitate la marginile pliantelor

Luminozitatea extinzându-se în partea centrală a pliantelor

Luminozitate extinsă prin cea mai mare parte a ţesutului prospectului

De la Vahanian A, Palacios IF: Abordări percutanate ale bolii valvulare. Circulation 2004;109:1572-9.exercise poate ajuta la rezolvarea discrepanţelor clinice în severitate, precum şi în planificarea intervenţiei mecanice.

Valvuloplastie percutanată cu balon mitral

Valvuloplastia percutanată cu balon mitral (PMBV) a fost utilizată pentru prima dată în urmă cu aproximativ 20 de ani, folosind o tehnică cu balon dublu.63 Astăzi, majoritatea centrelor folosesc un singur balon (balon Inoue) care este avansat prin septul interatrial în atriul stâng şi prin valva mitrală. de ţesut foliar calcific similar comisurotomiei chirurgicale. O tehnică retrogradă non-transseptală şi o tehnică de valvotomie metalică au fost, de asemenea, utilizate cu rezultate acceptabile.65,66 Procedura este efectuată în multe centre cu ecocardiografie transesofagiană sau intracardiacă concomitentă pentru a ghida procedura şi a monitoriza complicaţiile2.

Pacienţii sunt selectaţi pentru PMBV pe baza parametrilor hemodinamici şi ecocardiografici. PMBV trebuie luat în considerare numai la cei fără insuficienţă mitrală semnificativă sau dovezi de tromb a apendicele atriului stâng. Acestea pot fi excluse cu

uşurinţă prin ecocardiografia transesofagiană înainte de cateterizare.67 Cei cu scoruri ecocardiografice scăzute sunt cei mai adecvaţi candidaţi pentru procedură, deoarece s-a dovedit că aceste scoruri scăzute prezic succesul şi complicaţiile procedurii.68

Eficacitatea PMBV pare a fi bună şi este comparabilă cu comisurotomia deschisă chirurgicală.69,70 În mod acut, PMBV produce o creştere semnificativă a MVA şi scăderi semnificative ale presiunii atriale stângi şi ale gradientului transmitral. Morfologia aparatului mitral este cel mai important factor în determinarea rezultatului, hemodinamica post-procedurală fiind predictori importanţi ai rezultatului clinic pe termen lung.71 Complicaţiile includ insuficienţa mitrală severă; defect septal atrial rezidual; şi, mai rar, perforaţia şi embolia ventriculară stângă.36 În centrele cu experienţă rata mortalităţii este raportată a fi mai mică de 1%.72 Având în vedere siguranţa şi eficacitatea acestei tehnici nechirurgicale, este metoda preferată de corecţie mecanică a stenozei mitrale.

PMBV este adecvat la pacienţii simptomatici cu stenoză mitrală moderată până la severă sau la pacienţii asimptomatici

cu hipertensiune pulmonară în repaus sau hemodinamică adversă la efort. De asemenea, ar trebui luată în considerare la femeile asimptomatice care plănuiesc să aibă copii pentru a evita complicaţiile în timpul sarcinii.73 Au fost publicate contraindicaţii pentru PMBV (Tabelul 46-5).

Abordare generală

La pacienţii asimptomatici, intervenţia mecanică percutanată nu este în general întreţinută decât dacă anomaliile hemodinamice coexistă cu stenoză cel puţin moderată (Fig. 46-2).74 Astfel, dacă există hipertensiune pulmonară în repaus (>50 mm Hg) sau testarea la efort evidenţiază intoleranţă la efort, hipertensiune pulmonară indusă (>60 mm Hg), presiune arterială (>60 mm Hg), atunci presiunea arterială (>60 mm Hg) sau arterială mare (>25), PMBV ar trebui luat în considerare, deşi nu sunt disponibile date de confirmare care să susţină această abordare.

Pacienţii simptomatici cu stenoză mitrală moderată sau severă (MVA < 1,5 cm2) sunt în general luaţi în considerare pentru PMBV dacă morfologia valvei este favorabilă şi insuficienţa mitrală semnificativă şi trombul atrial stâng sunt excluse (Fig. 46-3 şi 46-4). hemodinamică adversă în timpul stresului. Dacă se observă hipertensiune pulmonară sau presiune mare în pană în artera pulmonară, trebuie luate în considerare alte probleme (de exemplu, disfuncţia ventriculară stângă). Dacă se observă o creştere semnificativă a gradientului transmitral, atunci se ia în considerare PMBV. Când pacienţii sunt simptomatici sever (New York Heart Association [NYHA] clasa III-IV) şi condiţiile nu sunt favorabile pentru intervenţia percutanată, atunci se recomandă trimiterea pentru intervenţia chirurgicală a valvei mitrale. Acestea includ pacienţi cu insuficienţă mitrală semnificativă (3 până la 4+) sau valve puternic calcificate care ar prezice rezultate adverse periprocedurale şi clinice.

Dacă este prezent trombul atrial stâng sau al anexei atriului stâng, dar condiţiile favorizează PMBV, se poate recomanda o perioadă de anticoagulare pentru a sprijini o tentativă ulterioară de PMBV.76 Intervenţia percutanată poate fi fezabilă după câteva luni de anticoagulare atâta timp cât rezoluţia sau organizarea trombului este confirmată prin ecocardiografie.

Abordările chirurgicale ale stenozei mitrale sunt utilizate atunci când PMBV nu este favorabil sau nu este disponibil. De obicei, se utilizează înlocuirea valvei mitrale sau comisurotomia deschisă (vezi Tabelul 46-5). Pacienţii cu risc crescut de intervenţie chirurgicală pot fi luaţi în considerare pentru PMBV, chiar dacă aceştia nu pot fi candidaţii optimi pentru procedura percutanată.77 Stenoza recurentă poate fi gestionată fie cu PMBV repetat, fie cu înlocuirea valvei mitrale.78,79 Riscurile fiecăreia trebuie luate în considerare având în vedere comorbidităţile pacientului şi morfologia valvei.

INSUFICIENTA AORTICA

Evaluarea severităţii

Severitatea insuficienţei aortice poate fi evaluată prin ecocardiografie Doppler. Fluxul de culoare şi imagistica Doppler spectrală oferă fundaţia pentru determinarea severităţii insuficienţei. O abordare integrativă este de obicei aplicată folosind toate informaţiile din studiul ecocardiografic pentru a ajunge la o evaluare coerentă. Aceasta ar trebui să includă în mod obişnuit o evaluare 2-D a valvei aortice, aortei şi dimensiunii şi funcţiei camerei ventriculare stângi.

Imagistica fluxului color al jetului de regurgitant oferă indicii importante asupra severităţii. Numai lungimea jetului de culoare în ventriculul stâng în timpul diastolei este o măsură limitată a severităţii; lăţimea şi aria sa în vederile parasternale sunt indicatori mai de încredere ai severităţii regurgitantei. În plus, dimensiunea venei contracte oferă o măsură utilă a severităţii atunci când dimensiunea acesteia depăşeşte 6 mm.80 Vena contracta este cea mai îngustă porţiune centrală de curgere a oricărui jet de flux de culoare. Este în esenţă cea mai mică dimensiune a jetului măsurată la nivelul valvei aortice în regurgitarea aortică. Cu aceste măsuri, cu cât lăţimea sau suprafaţa este mai mare, cu atât severitatea regurgitării este mai mare. Semnele de susţinere ale insuficienţei aortice severe includ o jumătate de timp scurtă de presiune a semnalului de insuficienţă aortică, inversarea fluxului holodiastolic în aorta toracică descendentă şi cel puţin

mărirea moderată a VS.81 Au fost publicati parametrii pentru diagnosticul insuficienţei aortice severe prin ecocardiografie (Tabelul 46-6).

Măsurile menţionate mai sus oferă o măsură calitativă sau semicantitativă a severităţii. Se poate aplica metoda de convergenţă a fluxului sau aria suprafeţei izovelocităţii proximale (PISA), dar există o experienţă considerabil mai mică cu PISA în regurgitarea aortică în comparaţie cu utilizarea sa în insuficienţa mitrală.

Stenoza mitrală simptomatică
Clasa funcţională II NYHA
r

Istoric, examen fizic
CXR, ECG, eco 2D/
Doppler

moderată sau
severă
MVA <1,5 cm2

PAP >60 mm Hg
PAWP >25 mm Hg
Gradient >15 mm Hg

PMBV

(excludeţi trombul LA,
3-4+ MR)

Figura 46-3 Strategia de management pentru pacienţii cu stenoză mitrală şi simptome uşoare. CXR, radiografie toracică; LA, atrială stângă; MVA, zona valvei mitrale; PMBV, valvuloplastie percutanată cu balon mitral; PAP, presiunea arterei pulmonare; PAWP, presiunea în pană a arterei pulmonare. (Redesenat din ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines [Comitete on Management of Patients with Valvular Heart Disease]. J Am Coll Cardiol 1998;32:1486-588.)

ciencia.82 Folosind această metodă se poate calcula dimensiunea orificiului regurgitant şi se poate face o evaluare a volumelor şi severităţii regurgitantului. O evaluare volumetrică similară83 poate fi făcută prin compararea volumului stroke aortic (adică, TVI al fluxului VS) cu cel al unei alte valve neafectate (de obicei valvă mitrală sau pulmonară).

Evaluarea hemodinamică la cateterismul cardiac este utilizată atunci când tehnicile neinvazive nu reuşesc să ofere rezultate sigure.59 Evaluarea calitativă a severităţii se face prin evaluarea persistenţei opacificării ventriculului stâng în timpul diastolei şi comparând aceasta cu opacificarea aortei (Tabelul 46-7). Ventriculografia stângă cantitativă poate fi utilizată pentru a calcula volumele regurgitante şi fracţia regurgitante. Volumul sistolic total poate fi obţinut printr-o evaluare angiografică atentă a volumelor diastolice şi sistolice. Când volumul stroke înainte (obţinut din termodiluţie sau tehnicile de debit cardiac Fick) este scăzut din volumul stroke total, se obţine volumul regurgitant.

Istoric, examen fizic
CXR, ECG, eco 2D/
Doppler

Stenoza usoara

MVA >jl.5 cm2

Exercita

PAP >60 mm Hg PAWP >25 mm Hg - Gradient >15 mm Hg

Nu

Risc ridicat

Candidatul chirurgical
l

Nu Da

Figura 46-4 Strategia de management pentru pacienţii cu stenoză mitrală şi simptome moderate până la severe. CXR, radiografie toracică; LA, atrială stângă; zona valvei mitrale MVA; PAP, presiunea arterei pulmonare; PAWP, presiunea în pană a arterei pulmonare; PMBV, valvuloplastie percutanată cu balon mitral. (Redesenat din ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines [Comitete on Management of Patients with Valvular Heart Disease]. J Am Coll Cardiol 1998;32:1486-588.)

O împărţire ulterioară în funcţie de volumul stroke total are ca rezultat fracţia regurgitante. O fracţie de regurgitare care depăşeşte 50% este în concordanţă cu insuficienţa aortică severă. Angiografia coronariană este efectuată pentru a evalua starea arterelor coronare la cei cu risc înainte de intervenţia chirurgicală.

Momentul intervenţiei chirurgicale

Ca şi în cazul altor valve cardiace, recomandările se bazează în mare parte pe date observaţionale în populaţii relativ mici, deoarece nu au fost efectuate studii clinice prospective şi adecvate. În ciuda acestui fapt, sunt disponibile date solide care favorizează intervenţia chirurgicală pe baza prezenţei insuficienţei severe, a simptomelor şi a dimensiunii şi funcţiei ventriculului stâng. Marea majoritate a pacienţilor cu insuficienţă aortică sunt supuşi înlocuirii valvulare, deşi experienţa cu repararea valvei se acumulează la anumite populaţii de pacienţi.

Pacienţi simptomatici cu normal

Funcţia ventriculară stângă

S-a demonstrat că prognosticul pacienţilor cu insuficienţă aortică semnificativă este legat de prezenţa simptomelor de insuficienţă cardiacă. Într-un studiu care a cuprins 246 de pacienţi urmăriţi conservator cu insuficienţă severă sau moderat severă, cei cu insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA au avut o rată anuală a mortalităţii de 25%, în timp ce cei cu insuficienţă cardiacă clasa II au avut o rată anuală a mortalităţii de 6%.84 Chirurgia a redus semnificativ rata mortalităţii cardiovasculare generale. Prezenţa unor simptome semnificative de insuficienţă cardiacă sau angină în alte studii indică rate anuale ridicate de mortalitate (>10%) la cei trataţi conservator.85,86

Chirurgia valvei aortice este indicată la pacienţii cu funcţie ventriculară stângă normală când sunt prezente simptome de insuficienţă cardiacă de clasa III sau IV NYHA.87 Cu toate acestea, când sunt prezente simptome mai uşoare, este adesea neclar dacă simptomele sunt de origine cardiacă. Testarea de efort poate oferi informaţii utile la astfel de pacienţi.88 Cu toate acestea, atunci când este prezentă o mărire marcată a ventriculului stâng (depăşind 75 mm la final de diastolă) sau când fracţia de ejecţie (FE) este limită (FE 50% până la 55%), prezenţa simptomelor chiar uşoare ar trebui să determine o corecţie chirurgicală.

Cele menţionate mai sus se aplică în principal pacienţilor cu insuficienţă aortică cronică. Pacienţii cu insuficienţă acută severă prezintă invariabil simptomatologie avansată (edem pulmonar sau şoc cardiogen sau ambele) şi au adesea funcţie sistolica ventriculară stângă normală, tahicardie şi dimensiuni normale ale camerei ventriculare stângi. În aceste situaţii, mecanismele compensatorii sunt adesea inadecvate şi se observă rezultate slabe fără intervenţie chirurgicală promptă. Prin urmare, aproape toţi pacienţii cu insuficienţă aortică severă simptomatică, fie că este cronică sau acută, ar trebui consideraţi candidaţi pentru corecţia chirurgicală.89

Pacienţi simptomatici cu disfuncţie ventriculară stângă

Corectarea chirurgicală a insuficienţei aortice severe simptomatice produce de obicei ameliorarea simptomelor, indiferent de starea ventriculului stâng. Într-un mic studiu al pacienţilor simptomatici cu o FE preoperatorie medie de 45%, majoritatea au prezentat o scădere a simptomelor şi o creştere postoperatorie a funcţiei ventriculare stângi (FE postoperatorie medie 59%).90 De asemenea, şi pacienţii simptomatici cu disfuncţie ventriculară stângă uşoară sau moderată beneficiază de intervenţia chirurgicală corectivă a valvei aortice. Pacienţii cu disfuncţie severă a VS şi/sau simptome de clasa IV au rate crescute de mortalitate şi şanse mai mici de recuperare funcţională completă postoperator.91 Aceşti pacienţi prezintă adesea probleme dificile de management, deoarece poate fi prezentă disfuncţia ventriculară ireversibilă. Deşi riscul perioperator este mare la astfel de pacienţi, chirurgia valvei aortice oferă adesea o alternativă mai bună decât terapia medicală singură. Într-un studiu de la Clinica Mayo care a implicat 450 de pacienţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de valvă aortică pentru insuficienţă aortică cronică, aproximativ 10% aveau fracţiuni de ejecţie a ventriculului stâng sub 35%. La astfel de pacienţi, mortalitatea chirurgicală a fost de 14%. Cu toate acestea, FEVS a crescut cu 4,9 unităţi procentuale după intervenţie chirurgicală şi majoritatea pacienţilor au avut o

supravieţuire prelungită fără progresie la insuficienţă cardiacă. Astfel, chiar dacă nu a fost efectuat un studiu controlat, se poate recomanda ca

Tabelul 46-7 Evaluarea calitativă a insuficienţei aortice la cateterismul cardiac

Descrierea gradului

1+ Opacificare incompletă, slabă a ventriculului stâng care

se limpede cu sistolă

2+ Opacificarea ventriculară stângă slabă, completă nu

complet eliminate cu fiecare sistolă

3+ Opacificare progresivă astfel încât ventriculul stâng să fie egal cu densitatea rădăcinii aortice

4+ Opacificare ventriculară stângă pe prima sau a doua diastola mai mare decât rădăcina aortică

acestor pacienţi nu ar trebui să li se refuze beneficiile potenţiale ale intervenţiei chirurgicale.92 O perioadă de tratament medical intens pentru ameliorarea semnelor şi simptomelor insuficienţei cardiace este justificată înainte de corectarea chirurgicală.

Pacienţi asimptomatici

Există unele controverse cu privire la intervenţia chirurgicală pentru insuficienţa aortică severă în rândul persoanelor asimptomatice, în special atunci când funcţia sistolică a ventriculului stâng este normală. Dimensiunea ventriculului stâng prin ecocardiografie la final de diastolă şi final de sistolă a fost recomandată ca ghid pentru recomandarea intervenţiei chirurgicale. Dilataţie severă a VS (dimensiunea diastolică a VS

75 mm) sau disfuncţie sistolică (dimensiunea sistolică a VS

55 mm) pare să reprezinte pacienţi cu risc ridicat, cu o incidenţă crescută a rezultatelor adverse fără intervenţie.93,94 În ciuda lipsei unor studii pe scară largă care să evalueze pacienţii cu insuficienţă aortică severă asimptomatică, înţelepciunea convenţională indică faptul că fracţia de ejecţie a VS şi dimensiunea sistolica terminală sunt predictori importanţi ai supravieţuirii şi corecţiei ventriculare stângi în urma funcţiei ventriculare stângi <99. 50% sau o ESD > 55 mm, sau ambele, pot fi considerate o indicaţie pentru AVR la un pacient asimptomatic. Cu toate acestea, pacienţii cu dilataţie moderată severă (dimensiunea diastolică finală VS > 70 până la 75 mm) s-a dovedit a avea rezultate acceptabile cu management conservator.95 Acest lucru sugerează că dimensiunea finală diastolică în sine nu este o indicaţie puternică pentru înlocuirea valvei aortice.

Monitorizarea în serie este necesară la pacienţii cu insuficienţă aortică severă care nu îndeplinesc încă criteriile de corecţie chirurgicală şi rămân asimptomatici.96 Pacienţii cu o

fracţie de ejecţie în scădere reprezintă un subgrup cu risc mai mare, iar monitorizarea regulată este obligatorie.97 În plus, unii pacienţi care dezvoltă disfuncţie sistolică fac acest lucru fără evaluarea premonitorie a simptomelor, prin urmare ecardiografie serial, urmărire obiectivă prin evaluarea simptomelor.98 este de nepreţuit pentru a identifica pacienţii asimptomatici cu disfuncţie ventriculară stângă atunci când intervenţia chirurgicală este adecvată.

Abordare generală

A fost dezvoltat un algoritm care să ghideze momentul intervenţiei chirurgicale în insuficienţa aortică cronică severă (Fig. 46-5).93 În esenţă, toţi pacienţii cu simptome (clasa funcţională III sau IV) sau cu disfuncţie VS, indiferent de simptome, ar trebui supuşi unei intervenţii chirurgicale corective a valvei aortice. Serial neinvaziv

monitorizarea este obligatorie pentru acei pacienţi asimptomatici fără disfuncţie ventriculară în repaus sau care nu sunt încă candidaţi pentru corecţie.

INSUFICIENTA MITRALA

Evaluarea severităţii

O abordare integrativă este recomandată atunci când se utilizează ecocardiografia pentru a evalua severitatea insuficienţei mitrale.81 Combinaţia de măsurători Doppler 2D, color şi spectrale, precum şi parametrii cantitativi, va ajuta la identificarea insuficienţei mitrale severe într-un mod mai precis şi mai reproductibil. O aplicare a parametrilor specifici şi de susţinere în insuficienţa mitrală este prezentată în Tabelul 46-8. Trebuie recunoscut faptul că insuficienţa mitrală cronică severă rareori există fără mărirea ventriculului stâng şi, prin urmare, prezenţa insuficienţei mitrale cronice severe ar trebui pusă sub semnul întrebării dacă ventriculul stâng nu este mărit. De asemenea, diagnosticul de insuficienţă mitrală cronică severă ar trebui pus la îndoială dacă nu este prezentă mărirea atriului stâng.

Parametrii Doppler flux color pot ajuta la identificarea insuficienţei mitrale severe. Ca ghid pentru severitate, zona jetului regurgitant nu are acurateţe, mai ales când jetul este excentric şi ar trebui să

Tabelul 46-8 Gradarea ecocardiografică a insuficienţei mitrale

*La o limită Nyquist de 50-60 cm/sec.

^Convergenţa debitului minimă şi mare definită ca o rază de convergenţă a fluxului de < 0,4 cm şi respectiv < 0,9 cm pentru jeturile centrale, cu o deplasare a liniei de bază la un Nyquist de 40 cm/sec; decupările pentru jeturile excentrice sunt mai mari şi trebuie corectate în unghi.

*De obicei cu vârsta peste 50 de ani sau în condiţii de relaxare afectată, în absenţa stenozei mitrale sau a altor cauze ale presiunii LA crescute.

§În absenţa altor etiologii de dilataţie VS şi LA şi RM acut.

„Dimensiunea VS aplicată numai leziunilor cronice. Măsurători 2-D normale: axa minoră VS < 2,8 cm/m2, volum telediastolic VS < 82 mL/m2, diametrul antero-posterior AL maxim < 2,8 cm/m2, volum LA maxim < 36 mL/m2.

^ Parametrii cantitativi pot ajuta la subclasificarea grupului de regurgitare moderată în uşoară până la moderată şi moderată până la severă, după cum se arată. Se recomandă prudenţă atunci când se interpretează izolat volumele nenormalizate.

Luaţi în considerare aria suprafeţei corporale (BSA).

CW, undă continuă; EROA, zona efectivă a orificiului regurgitant; LA, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; MR, insuficienţă mitrală; RF, fracţiune regurgitantă; R Vol, volum regurgitant.

Modificat din Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al: Recomandations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler ecocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:777-802.

nu poate fi utilizat ca măsură unică a severităţii.99 Cu toate acestea, RM semnificativ este probabil prezent atunci când jeturile mari penetrează venele pulmonare şi se observă inversarea fluxului sistolic. Măsurarea venei contracte poate oferi un semn mai specific de severitate, în special atunci când măsurătorile depăşesc 0,6 până la 0,8 cm în vederile pe axa lungă.100,101 Clinicienii ar trebui să evite efectuarea acestei măsurători în vederea apicală cu două camere, deoarece vena contracta poate fi eronat lată de-a lungul marginilor coaptaţiei. Deşi măsurarea venei contracte funcţionează bine cu jeturile centrale sau excentrice, jeturile multiple creează probleme fundamentale cu această tehnică.

Măsurătorile spectrale Doppler oferă informaţii suplimentare importante pentru a indica insuficienţa mitrală severă. Inversarea fluxului sistolic al venei pulmonare este un semn specific de regurgitare hemodinamic severă când este observată în mai mult de o vână pulmonară.102 Această constatare este mai fiabilă în insuficienţa mitrală acută sau subacută decât în insuficienţa mitrală cronică (depinde de complianţa atrială stângă şi de alţi factori). Înălţimea vitezei mitrale E este mai mare decât viteza undei A în RM severă şi este de obicei mai mare de 1,2 cm/sec. Un model dominant de val A exclude practic insuficienţa mitrală severă.103 Alte informaţii de susţinere a insuficienţei severe este o înveliş dens, triunghiular, cu vârf precoce, insuficient mitral, pe prelevarea Doppler cu undă continuă.

Metodele cantitative pot fi utilizate pentru a evalua severitatea insuficienţei mitrale. Calculul volumelor vasculare într-o manieră similară cu cea descrisă mai devreme pentru regurgitarea aortică permite calcularea volumului de regurgitare, fracţiei de regurgitare şi aria orificiului de regurgitare. Studiile confirmă validitatea acestei metode pentru a evalua severitatea insuficienţei mitrale.104 Metoda suprafeţei izovelocităţii proximale (PISA) a fost validată şi pare a fi cea mai precisă cu jeturile centrale care decurg din orificii circulare.104 Pot fi derivate fluxul regurgitant şi o zonă eficientă de regurgitare (EROA). O EROA > 0,4 cm2 este în concordanţă cu insuficienţa mitrală severă.

Evaluarea hemodinamică la cateterismul cardiac este utilizată atunci când măsurile clinice şi neinvazive sunt disparate sau neconcludente. Măsurile semicantitative şi cantitative sunt

Descrierea gradului

1+ Contrastul intră în atriul stâng fără complet

opacificarea camerei

2+ Compete opacificarea atriului stâng; nu la fel de dens la ventriculul stâng

3+ Opacificare progresivă şi completă a atriului stâng cu densitate egală cu ventriculul stâng

4+ Opacificare precoce cu atriul stâng mai dens decât ventriculul stâng, adesea cu opacificare a venelor pulmonare

utilizată pentru evaluarea insuficienţei severe.59 O schemă calitativă este prezentată în Tabelul 46-9. Într-o manieră similară cu cea descrisă pentru insuficienţa aortică, volumele şi fracţia regurgitante pot fi derivate cu fracţii regurgitante care depăşesc 50%, ceea ce înseamnă insuficienţă mitrală severă.

Momentul de intervenţie

Ca şi în cazul altor leziuni valvulare, există puţine studii randomizate la scară largă, iar recomandările privind momentul optim al intervenţiei chirurgicale s-au bazat în mare parte pe date observaţionale privind predictorii de rezultat. Mai mulţi factori care prezic rezultate adverse au fost susţinuţi din aceste date şi includ dimensiunea telesistolice, fracţia de ejecţie şi prezenţa fibrilaţiei atriale.41 Alte măsuri ale insuficienţei mitrale severe (adică, zona eficientă a orificiului regurgitant) au fost evaluate prospectiv şi pot ajuta la rafinarea definiţiei unui moment optim pentru intervenţie chirurgicală.105.

Etiologia insuficienţei mitrale severe pare să afecteze prognosticul. Cei care au anomalii primare ale prospectului par să aibă un rezultat mai favorabil cu intervenţia chirurgicală. În schimb, cei cu insuficienţă secundară tind să aibă un prognostic care depinde în primul rând de procesul de bază. De exemplu, insuficienţa mitrală ischemică sau funcţională este asociată cu o mortalitate operatorie mai mare, supravieţuire scăzută şi o incidenţă mai mare a insuficienţei cardiace postoperaţie.106 Aici, discuţia noastră se concentrează pe insuficienţa mitrală cronică care provine din disfuncţia organică a foiţei.

Intervenţie chirurgicală

Metodele chirurgicale moderne implică, în general, fie înlocuirea valvei mitrale cu conservarea aparatului subvalvular, fie repararea valvei mitrale (vezi capitolul 47).107 Când se efectuează înlocuirea valvei mitrale, îndepărtarea aparatului cordal nu se mai efectuează, dacă este deloc posibilă. Când aparatul subvalvular este păstrat în timpul înlocuirii chirurgicale, funcţia şi supravieţuirea ventriculului stâng postoperator sunt îmbunătăţite semnificativ în comparaţie cu rezultatul obţinut atunci când aparatul mitral este perturbat.108,109 Se pare că păstrarea aparatului mitral poate ajuta la menţinerea unei geometrii ventriculare stângi favorabile pentru a afecta în mod favorabil funcţia postoperatorie.

Repararea valvei mitrale este favorizată în aproape toate cazurile atunci când este fezabilă, deoarece o proteză şi potenţialele probleme aferente sunt evitate. Prin urmare, problema anticoagulării poate fi evitată, precum şi potenţialul de eşec protetic în viitor. Mai mult, reparaţia mitrală păstrează întregul aparat mitral, care este asociat cu supravieţuirea postoperatorie superioară şi cu funcţie ventriculară stângă.107 Ratele de reoperaţii pentru înlocuirea şi repararea valvei mitrale par a fi similare cu o rată de reoperaţii care se apropie de 10% pe 10 ani pentru cei supuşi reparaţiei.110,111.

Fezabilitatea reparaţiei versus înlocuire poate fi evaluată ecocardiografic, fie prin metode transtoracice sau transesofagiene.106 Reparaţia este de obicei fezabilă atunci când este prezentă calcificarea limitată a foiţelor sau a inelului, există prolaps limitat de doar un foio sau când este prezentă dilataţie inelară pură sau perforaţie valvulară. Pe de altă parte, înlocuirea poate fi necesară dacă se observă calcificare extinsă, prolaps sever, infecţie sau implicare subvalvulară.112,113.

Pacienţi simptomatici

Pacienţii simptomatici cu insuficienţă mitrală cronică severă ar trebui consideraţi candidaţi pentru intervenţie chirurgicală.114 Pacienţii cu funcţie ventriculară stângă normală şi mărire mică sau deloc a camerei pot fi candidaţi pentru intervenţie chirurgicală, chiar dacă sunt prezente doar simptome uşoare, în special dacă repararea valvei mitrale este fezabilă. până la 55%) sau când dimensiunea telesistolică depăşeşte 45 mm.116 Rezultatul suboptimal este mai probabil când este prezentă o disfuncţie ventriculară stângă severă (FE < 30% sau dimensiunea telesistolică > 55 mm).117 Totuşi, intervenţia chirurgicală este rezonabilă, mai ales dacă reparaţia este fezabilă, indiferent dacă este prezentă o insuficienţă primară sau o insuficienţă funcţională anormală99.

Pacienţi asimptomatici

În ciuda absenţei simptomelor, pacienţii cu insuficienţă mitrală cronică severă şi indicatori ecocardiografici ai disfuncţiei ventriculare stângi sunt candidaţi pentru intervenţia chirurgicală a valvei mitrale. avantajul de supravieţuire poate fi de aşteptat indiferent dacă se efectuează repararea sau înlocuirea.115,119

Există o oarecare lipsă de acord cu privire la intervenţia chirurgicală la cei fără indicatori de disfuncţie ventriculară stângă (EF > 60% sau ESD < 40 mm). Cu toate acestea, atunci când este prezentă fibrilaţia atrială sau hipertensiunea pulmonară (presiune sistolică a arterei pulmonare > 50 mm Hg în repaus sau > 60 mm Hg în timpul efortului), se ia în considerare o intervenţie chirurgicală precoce, mai ales dacă reparaţia este fezabilă. ritm.121-123 În absenţa acestor factori, pacienţii asimptomatici cu funcţie ventriculară stângă normală trebuie urmăriţi îndeaproape prin studii neinvazive. Ulterior, studii prospective au sugerat că pacienţii asimptomatici cu suprafeţe efective ale orificiului regurgitant care depăşesc 0,4 cm2 au un rezultat mai favorabil cu intervenţia chirurgicală a valvei mitrale, în ciuda absenţei unor indicatori pentru disfuncţia ventriculară stângă, deoarece creşterea EROA are implicaţii pentru scăderea supravieţuirii cu management medical.

Figura 46-6 Strategia de management şi momentul intervenţiei chirurgicale la pacienţii cu insuficienţă mitrală. (Redesenat din ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu boală cardiacă valvulară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines [Comitete on Management of Patients with Valvular Heart Disease]. J Am Coll Cardiol 1998;32: 1486-588.)

Abordare generală

Decizia de intervenţie chirurgicală se bazează în mare măsură pe prezenţa sau absenţa simptomelor şi pe dimensiunea şi funcţia ventriculului stâng. Dacă se efectuează o intervenţie chirurgicală, se preferă repararea valvei în detrimentul înlocuirii, iar dacă se efectuează înlocuirea, se preferă întotdeauna conservarea cordelor. Pacienţii cu indicatori ecocardiografici ai disfuncţiei ventriculare stângi sunt candidaţi pentru intervenţie chirurgicală, indiferent de simptomatologie. Când este prezentă o disfuncţie severă a ventriculului stâng, intervenţia chirurgicală a valvei mitrale este rezonabilă atunci când reparaţia este fezabilă, dar poate fi problematică atunci când se încearcă înlocuirea valvei. Atunci când fibrilaţia atrială sau hipertensiunea pulmonară sunt prezente la persoanele asimptomatice, trebuie luată în considerare o intervenţie chirurgicală precoce, mai ales când este posibilă repararea. În caz contrar, monitorizarea atentă este de obicei recomandată cu măsuri neinvazive (Fig. 46-6).

BOALA VALVULUI DREPT

Boala valvei tricuspide

La adulţi, insuficienţa tricuspidiană severă poate rezulta dintr-o serie de anomalii primare ale foişoarelor sau disfuncţii secundare. Anomaliile primare ale prospectului includ

endocardita bacteriană, boala carcinoidă şi trauma. Insuficienţa tricuspidiană poate rezulta şi din insuficienţa ventriculului drept sau din dilataţia inelară.124 O înveliş tricuspidian dens, triunghiular, cu vârf precoce, observat pe Doppler spectral, inversarea sistolice a fluxului venei hepatice şi o lăţime mare a venei contracte (>0,7 cm) sunt indicatori ecocardiografic sever de insuficienţă tricuspidiană52.

Insuficienţa tricuspidiană severă poate fi un marker al rezultatelor slabe atunci când este prezentă în combinaţie cu alte boli valvulare.126 Când insuficienţa ventriculară dreaptă şi insuficienţa tricuspidiană rezultă dintr-o boală cardiacă reversibilă pe partea stângă, în special stenoza mitrală, poate rezulta o îmbunătăţire a insuficienţei tricuspidiene prin corecţia chirurgicală a stenozei mitrale. Cu toate acestea, valvuloplastia cu balon pentru stenoza mitrală singură poate să nu rezolve complet insuficienţa tricuspidiană.127 Prin urmare, anuloplastia tricuspidiană în momentul corectării chirurgicale pentru stenoza mitrală poate fi adecvată.128

Momentul intervenţiei chirurgicale în insuficienţa tricuspidiană izolată severă este controversat. Cu toate acestea, atunci când simptomele sunt refractare la terapia medicală, intervenţia chirurgicală este rezonabilă. Când se are în vedere intervenţia chirurgicală, de obicei se efectuează anuloplastia tricuspidiană. Cu toate acestea, atunci când foilele sunt anormale sau grav bolnave, poate fi necesară înlocuirea valvei.

Stenoza tricuspidiană semnificativă este o entitate relativ rară, dar atunci când este prezentă este de obicei rezultatul unei afectări reumatice. Pot fi prezente atât stenoza, cât şi regurgitarea. Starea clinică a pacientului determină de obicei strategia de tratament. Deşi s-a încercat valvuloplastia cu balon,129 poate rezulta TR semnificativă. Prin urmare, înlocuirea valvei bioprotetice este adesea necesară.130,131

Boala valvulară pulmonară

Boala valvulară pulmonară dobândită la adulţi este rară, marea majoritate a leziunilor provenind din malformaţia congenitală a valvei în sine. Stenoza pulmonară la adolescenţi şi adulţii tineri este adesea abordată percutanat şi este adesea efectuată atunci când gradienţii transpulmonici de vârf depăşesc 30 mm Hg la cateterizare la pacienţii simptomatici.132 Insuficienţa pulmonară semnificativă poate rezulta în urma reparaţiei chirurgicale a tetralogiei Fallot.133 Momentul de înlocuire a valvei pulmonare ar trebui să fie controversat înainte de a fi ireversibil, înainte de înlocuirea valvei pulmonare. disfunctie ventriculara.134,135

DIRECŢII VITORIALE

Deşi corecţia chirurgicală pentru boala valvulară s-a bazat în mare măsură pe prezenţa simptomelor şi a rezultatelor imagistice neinvazive, creşterea datelor clinice sugerează un rol pentru măsurarea biomarkerilor circulanţi. Peptidele natriuretice nu numai că s-au dovedit a ajuta la diagnosticarea insuficienţei cardiace136, ci şi a fi predictori independenţi ai evoluţiei.137 În boala valvulară, peptidele natriuretice pot fi o reflectare a stresului peretelui ventricular stâng.138 Clinic, nivelurile plasmatice ale peptidei natriuretice de tip B

(BNP) s-au dovedit a fi paralele la pacienţii cu boala valvulară şi cu severitatea valvulară a NYHA. Insuficienţa mitrală.139,140 Date clinice suplimentare sugerează că măsurarea BNP poate fi utilă în discernământul apariţiei simptomelor141 sau a deteriorării clinice142 în stenoza aortică şi par să prezică supravieţuirea fără simptome şi rezultatul postoperator în rândul acestor pacienţi.143 Deşi datele clinice sunt încă în curs de dezvoltare, măsurarea intervenţiei chirurgicale natriuretice în peptidele noastre cardiace poate completa atât boala.

Referinţe

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al: Ghid pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară cardiacă: Rezumat executiv. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienţilor cu Valvular Heart Disease). Circulation 1998;98:1949-84.

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al: ACC/AHA/ASE 2003 update guideline for the clinical application of echocardiography: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Application Guidelines for the Echocardiography Guidelines for the 1997 Clinical Application Guidelines). Tiraj 2003;108: 1146-62.

Weyman AE, Scherrer-Crosbie M: Stenoza aortică: fizică şi fiziologie — ce înseamnă cu adevărat numerele? Rev Cardiovasc Med 2005;6:23-32.

Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T (eds): Feigenbaum's Echocardiography, ed. a 6-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Gorlin R, Gorlin SG: Formula hidraulică pentru calcularea ariei valvei mitrale stenotice, a altor valve cardiace şi a şunturilor circulatorii centrale. I. Am Heart J 1951;41:1-29.

Cannon JD Jr, Zile MR, Crawford FA Jr, et al: Rezistenţa valvei aortice ca adjuvant la formula Gorlin în evaluarea severităţii stenozei aortice la pacienţii simptomatici. J Am Coll Cardiol 1992;20:1517-23.

Grayburn PA, Eichhorn EJ: provocare cu dobutamina pentru stenoza aortică cu gradient scăzut. Tiraj 2002;106:763-5.

Currie PJ, Seward JB, Reeder GS şi colab.: Evaluarea ecocardiografică Doppler cu undă continuă a severităţii stenozei aortice calcificate: un studiu corelativ Doppler-cateter simultan la 100 de pacienţi adulţi. Circulation 1985;71:1162-9.

Garcia D, Dumesnil JG, Durand LG, şi colab.: Discrepanţele dintre cateter şi estimările Doppler ale ariei efective a orificiului valvei pot fi prezise din fenomenul de recuperare a presiunii: implicaţii practice cu privire la cuantificarea severităţii stenozei aortice. J Am Coll Cardiol 2003;41:435-42.

Garcia D, Pibarot P, Dumesnil JG şi colab.: Evaluarea severităţii stenozei valvei aortice: un nou indice bazat pe conceptul de pierdere de energie. Circulation 2000;101:765-71.

Ross J Jr, Braunwald E: Stenoza aortică. Tiraj 1968; 38:61-7.

Lund O, Magnussen K, Knudsen M şi colab.: potenţialul de supravieţuire normală pe termen lung şi rate de morbiditate după înlocuirea valvei pentru stenoza aortică. J Heart Valve Dis 1996;5: 258-67.

Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, et al: Supravieţuirea observată şi relativă după înlocuirea valvei aortice. J Am Coll Cardiol 2000;35:747-56.

Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al: Efectul înlocuirii valvei aortice asupra supravieţuirii. Circulation 1982;66:1105-10.

Lindblom D, Lindblom U, Qvist J şi colab: Rate de supravieţuire relativă pe termen lung după înlocuirea valvei cardiace. J Am Coll Cardiol 1990;15:566-73.

Lund O, Flo C, Jensen FT şi colab: Funcţia sistolica şi diastolică a ventriculului stâng în stenoza aortică. Valoarea prognostică după înlocuirea supapei şi mecanismele subiacente. Eur Heart J 1997;18:1977-87.

Villari B, Vassalli G, Betocchi S, et al: Normalizarea neuniformităţii ventriculare stângi târziu după înlocuirea valvei pentru stenoza aortică. Am J Cardiol 1996;78:66-71.

Zile MR, Gaasch WH: Insuficienţa cardiacă în diagnosticul şi tratamentul pentru îmbunătăţirea stenozei aortice. N Engl J Med 2003;348:1735-6.

Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R şi colab.: Înlocuirea valvei aortice în stenoza aortică severă cu disfuncţie ventriculară stângă: determinanţi ai mortalităţii cardiace şi a recuperării funcţiei ventriculare. Eur J Cardiothorac Surg 2003;24: 879-85.

Sharony R, Grossi EA, Saunders PC şi colab: Înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu funcţie ventriculară afectată. Ann Thorac Surg 2003;75:1808-14.

Sharma UC, Barenbrug P, Pokharel S, et al: Revizuirea sistematică a rezultatului înlocuirii valvei aortice la pacienţii cu stenoză aortică. Ann Thorac Surg 2004;78:90-5.

Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al: Stenoza aortică severă cu gradient transvalvular scăzut şi disfuncţie ventriculară stângă severă: rezultatul înlocuirii valvei aortice la 52 de pacienţi. Tiraj 2000;101:1940-6.

Rothenburger M, Drebber K, Tjan TD şi colab: Înlocuirea valvei aortice pentru insuficienţă aortică şi stenoză, la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:703-9; discuţie 709.

Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA şi colab.: Înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică cu disfuncţie ventriculară stângă severă. Indicatori de prognoză. Tiraj 1997;95: 2395-400.

Carabello BA: Practică clinică. Stenoza aortică. N Engl J Med 2002;346:677-82.

Monin JL, Monchi M, Gest V, et al: Stenoza aortică cu disfuncţie ventriculară stângă severă şi gradienţi de presiune transvalvular scăzut: stratificarea riscului prin ecocardiografie cu dobutamina în doză mică. J Am Coll Cardiol 2001;37:2101-7.

Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM: Înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu vârsta de 80 de ani şi peste: supravieţuirea şi cauza decesului pe baza a 1100 de cazuri: rezultate colective din Registrul valvelor cardiace din Regatul Unit. Circulation 1997;96:3403-8.

Bouma BJ, van den Brink RB, Zwinderman K, et al: Care pacienţi vârstnici cu stenoză aortică severă beneficiază de tratament chirurgical? Un ajutor pentru luarea deciziilor clinice. J Heart Valve Dis 2004;13:374-81.

Beyerbacht HP, Lamb HJ, van Der Laarse A, şi colab: Înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu stenoză a valvei aortice îmbunătăţeşte metabolismul miocardic şi funcţia diastolică. Radiologie 2001;219:637-43.

Chiappini B, Camurri N, Loforte A şi colab: Rezultatul după înlocuirea valvei aortice la octogenari. Ann Thorac Surg 2004;78:85-9.

Gilbert T, Orr W, Banning AP: Chirurgie pentru stenoza aortică la pacienţii cu simptome severe de peste 80 de ani: experienţă într-un singur centru din Regatul Unit. Heart 1999;82:138-42.

Levin IL, Olivecrona GK, Thulin LI şi colab: Înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu vârsta peste 85 de ani: Rezultate şi efect asupra calităţii vieţii lor. Coron Artery Dis 1998;9:373-80.

Logeais Y, Langanay T, Roussin R şi colab.: Chirurgie pentru stenoza aortică la pacienţii vârstnici. Un studiu al riscului chirurgical şi al factorilor predictivi. Circulation 1994;90:2891-8.

Moore P, Egito E, Mowrey H, et al: Rezultatele la mijlocul perioadei de dilatare cu balon a stenozei aortice congenitale: predictori ai succesului.

J Am Coll Cardiol 1996;27:1257-63.

Rahimtoola SH: Valvuloplastie cu balon cateter pentru stenoza aortică calcificată severă: un rol limitat. J Am Coll Cardiol 1994; 23:1076-8.

Vahanian A, Palacios IF: Abordări percutanate ale bolii valvulare. Tiraj 2004;109:1572-9.

Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB şi colab.: Valvuloplastia aortică cu balon la adulţi: eşecul procedurii de a îmbunătăţi supravieţuirea pe termen lung. J Am Coll Cardiol 1995;26:1522-8.

Lund O: Evaluarea riscului preoperator şi stratificarea supravieţuirii pe termen lung după înlocuirea valvulară pentru stenoza aortică. Motivele intervenţiei operative precoce. Tiraj 1990; 82:124-39.

Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA şi colab: Rezultatul a 622 de adulţi cu stenoză aortică asimptomatică, semnificativă hemodinamic, în timpul urmăririi prelungite. Tiraj 2005;111:3290-5.

Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al: Studiu prospectiv al stenozei aortice valvulare asimptomatice. Predictori clinici, ecocardiografici şi de efort ai rezultatului. Circulation 1997;95:2262-70.

Lung B, Gohlke-Barwolf C, Tornos P, et al: Recommendations on the management of the asimptomatic patient with valvular heart disease. Eur Heart J 2002;23:1252-66.

Rosenhek R, Binder T, Porenta G şi colab: Predictorii de rezultat în stenoza aortică severă, asimptomatică. N Engl J Med 2000; 343:611-7.

Otto CM: Stenoza aortică — ascultaţi pacientul, priviţi valva. N Engl J Med 2000;343:652-4.

Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG şi colab: Rezultate la 15 ani după înlocuirea valvei cu o valvă mecanică versus o valvă bioprotetică: Raportul final al studiului randomizat pentru afacerile veteranilor. J Am Coll Cardiol 2000;36:1152-8.

Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR şi colab.: Istoria naturală a adulţilor cu stenoză aortică asimptomatică, semnificativă hemodinamic. J Am Coll Cardiol 1990;15:1012-7.

Alborino D, Hoffmann JL, Fournet PC şi colab.: Valoarea testării de efort pentru a evalua indicaţia de intervenţie chirurgicală la pacienţii asimptomatici cu stenoză aortică valvulară. J Heart Valve Dis 2002; 11:204-9.

Amato MC, Moffa PJ, Werner KE, et al: Treatment decision in asymptomatic aortic valve stenosis: Role of exercise testing. Heart 2001;86:381-6.

Chung EH, Gaasch WH: Teste de efort în stenoza aortică. Curr Cardiol Rep 2005;7:105-7.

Hillis GS, Bloomfield P: Ecocardiografie transtoracică de bază. BMJ 2005;330:1432-6.

Popovic AD, Stewart WJ: Evaluarea ecocardiografică a stenozei valvulare: standardul de aur pentru următorul mileniu? Ecocardiografie 2001;18:59-63.

Pitsavos CE, Stefanadis CI, Stratos CG, et al: Evaluarea acurateţei metodei Doppler la jumătatea timpului de presiune în estimarea ariei valvei mitrale imediat după valvuloplastia mitrală cu balon. Eur Heart J 1997;18:455-63.

Oh JK, Seward JB, Tajik AJ: The Echo Manual, ed. a doua. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, et al: Care pacienţi beneficiază de valvuloplastia cu balon mitral percutanat? Variabilele prevalvuloplastiei şi postvalvuloplastiei care prezic rezultatul pe termen lung. Circulation 2002;105:1465-71.

Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM şi colab.: Dilatarea percutanată cu balon a valvei mitrale: O analiză a variabilelor ecocardiografice legate de rezultat şi mecanismul de dilatare. Br Heart J 1988;60:299-308.

Sutaria N, Northridge DB, Shaw TR: Semnificaţia calcificării comisurale asupra rezultatului valvotomiei cu balon mitral. Heart 2000;84:398-402.

Cannan CR, Nishimura RA, Reeder GS şi colab.: Evaluarea ecocardiografică a calciului comisural: un predictor simplu al rezultatului după valvotomia percutanată cu balon mitral. J Am Coll Cardiol 1997;29:175-80.

Padial LR, Abascal VM, Moreno PR şi colab: Ecocardiografia poate prezice dezvoltarea insuficienţei mitrale severe după valvuloplastia mitrală percutanată prin tehnica Inoue. Am J Cardiol 1999;83:1210-3.

Eisenberg MJ, Ballal R, Heidenreich PA, et al: Scorul ecocardiografic ca predictor al costului în spital la pacienţii supuşi valvuloplastiei mitrale percutanate cu balon. Am J Cardiol 1996; 78:790-4.

Kern MJ: Manualul de cateterizare cardiacă, ed. a 4-a.

St. Louis, Mosby-Year Book, 2003.

Nishimura RA, Rihal CS, Tajik AJ şi colab: Măsurarea precisă a gradientului transmitral la pacienţii cu stenoză mitrală: un studiu simultan de cateterism şi ecocardiografic Doppler. J Am Coll Cardiol 1994;24:152-8.

Cheriex EC, Pieters FA, Janssen JH, et al: Value of exercise Doppler-echocardiography in patients with mitral stenosis. Int J Cardiol 1994;45:219-26.

Aviles RJ, Nishimura RA, Pellikka PA, et al: Utilitatea ecocardiografiei Doppler de stres la pacienţii supuşi valvotomiei percutanate cu balon mitral. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14:676-81.

Inoue K, Owaki T, Nakamura T şi colab.: Aplicarea clinică a comisurotomiei mitrale transvenoase printr-un nou cateter cu balon. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87:394-402.

Feldman T, Herrmann HC, Inoue K: Tehnica comisurotomiei mitrale transvenoase percutanate folosind cateterul cu balon Inoue. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; (Supliment 2):26-34.

Cribier A, Eltchaninoff H, Koning R şi colab: Comisurotomie mitrală mecanică percutanată cu un valvulotom metalic nou proiectat: rezultate imediate ale experienţei iniţiale la 153 de pacienţi. Tiraj 1999;99:793-9.

Stefanadis CI, Stratos CG, Lambrou SG şi colab: Valvuloplastie mitrală cu balon retrograd nontransseptal prin abordarea arterei brahiale. Catheter Cardiovasc Interv 2000;51:101-6.

Manning WJ, Reis GJ, Douglas PS: Utilizarea ecocardiografiei transesofagiene pentru detectarea trombilor atriului stâng înainte de dilatarea percutanată cu balon a valvei mitrale:

Un studiu prospectiv. Br Heart J 1992;67:170-3.

Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, et al: Immediate results of percutaneous mitral commissurotomy. Un model predictiv pe o serie de 1514 pacienţi. Circulation 1996;94:2124-30.

Reyes VP, Raju BS, Wynne J şi colab.: Valvuloplastia percutanată cu balon în comparaţie cu comisurotomia chirurgicală deschisă pentru stenoza mitrală. N Engl J Med 1994;331:961-7.

Ben Farhat M, Ayari M, Maatouk F şi colab: Balon percutanat versus comisurotomie mitrală închisă şi deschisă chirurgicală: Rezultatele de urmărire pe şapte ani ale unui studiu randomizat. Circulation 1998;97:245-50.

Dean LS, Mickel M, Bonan R şi colab.: Urmărirea de patru ani a pacienţilor supuşi comisurotomiei mitrale percutanate cu balon. Un raport de la National Heart, Lung, and Blood Institute Balon Valvuloplasty Registry. J Am Coll Cardiol 1996;28:1452-7.

Orrange SE, Kawanishi DT, Lopez BM şi colab.: Rezultatul actuarial după comisurotomie cu balon cateter la pacienţii cu stenoză mitrală. Circulation 1997;95:382-9.

Gupta A, Lokhandwala YY, Satoskar PR şi colab: Valvotomie mitrală cu balon în timpul sarcinii: rezultate materne şi fetale. J Am Coll Surg 1998;187:409-15.

Carabello BA: Managementul modern al stenozei mitrale. Tiraj 2005;112:432-7.

Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, et al: Evaluarea curentă şi managementul pacienţilor cu stenoză mitrală. Tiraj 2002;106:1183-8.

Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, et al: Un model de prognostic pentru prezicerea dispariţiei trombilor atriali stângi printre candidaţii pentru comisurotomia mitrală transvenoasă percutanată. J Am Coll Cardiol 2002;39:886-91.

Sutaria N, Elder AT, Shaw TR: Rezultatul pe termen lung al valvotomiei percutanate cu balon mitral la pacienţii cu vârsta de 70 de ani şi peste. Heart 2000;83:433-8.

Iung B, Garbarz E, Michaud P şi colab.: Rezultatele imediate şi pe termen mediu ale comisurotomiei mitrale percutanate repetate pentru restenoză în urma comisurotomiei mitrale percutanate anterioare. Eur Heart J 2000;21:1683-9.

Iung B, Garbarz E, Michaud P şi colab: Comisurotomie mitrală percutanată pentru restenoză după comisurotomie chirurgicală: eficacitate tardivă şi implicaţii pentru selecţia pacientului. J Am Coll Cardiol 2000;35:1295-302.

Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, et al: Evaluarea severităţii regurgitării aortice folosind lăţimea venei contracte: Un studiu clinic de imagistică Doppler color. Circulation 2000;102:558-64.

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E şi colab.: Recomandări pentru evaluarea severităţii insuficienţei valvulare native cu ecocardiografie bidimensională şi Doppler. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:777-802.

Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Fett SL şi colab.: Aplicarea metodei de convergenţă a fluxului proximal pentru a calcula suprafaţa efectivă a orificiului regurgitant în regurgitarea aortică. J Am Coll Cardiol 1998;32:1032-9.

Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR şi colab.: Zona efectivă a orificiului regurgitant: O dezvoltare Doppler noninvazivă a unui concept hemodinamic vechi. J Am Coll Cardiol 1994; 23:443-51.

Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV şi colab.: Mortalitatea şi morbiditatea insuficienţei aortice în practica clinică.

Un studiu de urmărire pe termen lung. Tiraj 1999;99:1851-7.

Aronow WS, Ahn C, Kronzon I şi colab.: Prognosticul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi insuficienţă valvulară aortică severă neoperată şi relaţia cu fracţia de ejecţie. Am J Cardiol 1994;74:286-8.

Ishii K, Hirota Y, Suwa M şi colab: Istoria naturală şi răspunsul ventricular stâng în regurgitarea aortică cronică. Am J Cardiol 1996;78:357-61.

Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ şi colab.: Optimizarea timpului de corecţie chirurgicală la pacienţii cu regurgitare aortică severă: Rolul simptomelor. J Am Coll Cardiol 1997;30:746-52.

Wahi S, Haluska B, Pasquet A, et al: Ecocardiografia la efort prezice dezvoltarea disfuncţiei ventriculare stângi la pacienţii trataţi medical şi chirurgical cu regurgitare aortică severă asimptomatică. Heart 2000;84:606-14.

Nkomo VT: Indicaţii pentru intervenţia chirurgicală pentru insuficienţa aortică. Curr Cardiol Rep 2003;5:105-9.

Carabello BA, Usher BW, Hendrix GH şi colab.: Predictori ai rezultatului înlocuirii valvei aortice la pacienţii cu insuficienţă aortică şi disfuncţie ventriculară stângă: o schimbare în stick-ul de măsurare. J Am Coll Cardiol 1987;10:991-7.

Carabello BA: Este vreodată prea târziu pentru a opera pacientul cu boală valvulară? J Am Coll Cardiol 2004;44:376-83.

Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF şi colab.: Rezultate după înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu insuficienţă aortică severă şi funcţia ventriculară stângă redusă semnificativ. Circulation 2002;106:2687-93.

Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. Rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociaţia Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienţilor cu Valvular Heart Disease). J Heart Valve Dis 1998; 7:672-707.

Carabello BA, Crawford FA Jr: Boala cardiacă valvulară. N Engl J Med 1997;337:32-41.

Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS şi colab.: Urmărire de laborator clinică de zece ani după aplicarea unei strategii terapeutice bazate pe simptome la pacienţii cu regurgitare aortică cronică severă cu etiologie reumatică predominantă. J Am Coll Cardiol 2003;41:1316-24.

Borer JS, Bonow RO: Abordarea contemporană a insuficienţei aortice şi mitrale. Circulation 2003;108:2432-8.

Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ şi colab.: Evaluare serială pe termen lung a istoriei naturale a pacienţilor asimptomatici cu regurgitare aortică cronică şi funcţie sistolica ventriculară stângă normală. Circulation 1991;84:1625-35.

Scognamiglio R, Rahimtoola SH, Fasoli G şi colab.: Nifedipină la pacienţii asimptomatici cu insuficienţă aortică severă şi funcţie ventriculară stângă normală. N Engl J Med 1994;331: 689-94.

Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, et al: Imagistica fluxului de culoare în comparaţie cu evaluarea cantitativă Doppler a severităţii insuficienţei mitrale: Influenţa excentricităţii jetului şi a mecanismului de regurgitare. J Am Coll Cardiol 1993; 21:1211-9.

Hall SA, Brickner ME, Willett DL, et al: Evaluarea severităţii insuficienţei mitrale prin maparea fluxului color Doppler a venei contracte. Circulation 1997;95:636-42.

Heinle SK, Hall SA, Brickner ME, şi colab.: Comparaţie a lăţimii venei contracte prin ecocardiografie transesofagiană multiplană cu evaluarea cantitativă Doppler a insuficienţei mitrale. Am J Cardiol 1998;81:175-9.

Pu M, Griffin BP, Vandervoort PM şi colab: Valoarea evaluării vitezei fluxului venos pulmonar pentru prezicerea severităţii insuficienţei mitrale: o evaluare cantitativă care integrează funcţia ventriculară stângă. J Am Soc Echocardiogr 1999;12: 736-43.

Thomas L, Foster E, Schiller NB: Viteza maximă de intrare mitrală prezice severitatea insuficienţei mitrale. J Am Coll Cardiol 1998; 31:174-9.

Pu M, Prior DL, Fan X, et al: Calculul ariei orificiului regurgitant mitral cu utilizarea unei metode de convergenţă proximală simplificată: aplicare clinică iniţială. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:180-5.

Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D şi colab.: determinanţi cantitativi ai rezultatului insuficienţei mitrale asimptomatice. N Engl J Med 2005;352:875-83.

Enriquez-Sarano M, Freeman WK, Tribouilloy CM, et al: Anatomia funcţională a insuficienţei mitrale: Implicaţiile de acurateţe şi rezultat ale ecocardiografiei transesofagiene. J Am Coll Cardiol 1999;34:1129-36.

Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA şi colab: Repararea valvelor îmbunătăţeşte rezultatul intervenţiei chirurgicale pentru insuficienţa mitrală.

O analiză multivariată. Circulation 1995;91:1022-8.

Tischler MD, Cooper KA, Rowen M, et al: înlocuirea valvei mitrale versus repararea valvei mitrale. Un studiu ecocardiografic Doppler şi cantitativ de stres. Circulation 1994;89:132-7.

Horskotte D, Schulte HD, Bircks W, şi colab: Efectul conservării cordalei asupra rezultatului tardiv după înlocuirea valvei mitrale: un studiu randomizat. J Heart Valve Dis 1993;2:150-8.

Gillinov AM, Cosgrove DM, Lytle BW şi colab: Reoperation for failure of mitral valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:467-73; discuţia 473-5.

Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, et al: Supravieţuirea pe termen foarte lung şi durabilitatea reparaţiei valvei mitrale pentru prolapsul valvei mitrale. Tiraj 2001;104:I1-I7.

Hellemans IM, Pieper EG, Ravelli AC, et al: Predicţia strategiei chirurgicale în regurgitarea valvei mitrale pe baza ecocardiografiei. Institutul Interuniversitar de Cardiologie din Ţările de Jos. Am J Cardiol 1997;79:334-8.

Chaudhry FA, Upadya SP, Singh VP şi colab.: Identificarea pacienţilor cu insuficienţă mitrală degenerativă pentru repararea şi înlocuirea valvei mitrale: un studiu ecocardiografic transesofagian. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:988-94.

Otto CM: Momentul intervenţiei chirurgicale în insuficienţa mitrală. Heart 2003;89:100-5.

Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al: Predicţia ecocardiografică a supravieţuirii după corectarea chirurgicală a insuficienţei mitrale organice. Tiraj 1994;90:830-7.

Bonow RO, Nikas D, Elefteriades JA: Înlocuirea valvulară pentru leziunile regurgitante ale valvei aortice sau mitrale în disfuncţia ventriculară stângă avansată. Cardiol Clin 1995;13:73-83, 85.

Otto CM: Practică clinică. Evaluarea şi managementul insuficienţei mitrale cronice. N Engl J Med 2001;345:740-6.

Gaasch WH, John RM, Aurigemma GP: Gestionarea pacienţilor asimptomatici cu insuficienţă mitrală cronică. Chest 1995;108:842-7.

Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al: Predicţia ecocardiografică a funcţiei ventriculare stângi după corectarea insuficienţei mitrale: Rezultate şi implicaţii clinice. J Am Coll Cardiol 1994;24:1536-43.

Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH şi colab.: Fibrilaţia atrială care complică cursul insuficienţei mitrale degenerative: determinanţi şi rezultatul pe termen lung. J Am Coll Cardiol 2002;40:84-92.

Schaff HV, Dearani JA, Daly RC şi colab.: Procedura Cox-Maze pentru fibrilaţia atrială: experienţa Clinicii Mayo. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2000;12:30-7.

Kobayashi J, Sasako Y, Bando K şi colab.: Opt ani de experienţă în repararea valvelor combinate pentru insuficienţa mitrală şi procedura de labirint. J Heart Valve Dis 2002;11:165-71; discuţia 171-2.

Handa N, Schaff HV, Morris JJ şi colab: Rezultatul reparaţiei valvulare şi procedura labirintului Cox pentru regurgitarea mitrală şi fibrilaţia atrială asociată. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:628-35.

Waller BF, Howard J, Fess S: Patologia stenozei valvei tricuspide şi regurgitarea tricuspidiană pură - Partea a III-a. Clin Cardiol 1995;18:225-30.

Shapira Y, Porter A, Wurzel M şi colab.: Evaluarea severităţii regurgitării tricuspidiene: corelaţie ecocardiografică şi clinică. J Am Soc Echocardiogr 1998;11:652-9.

Sagie A, Schwammenthal E, Newell JB, et al: Regurgitarea tricuspidiană semnificativă este un marker pentru rezultatul advers la pacienţii supuşi valvuloplastiei mitrale percutanate cu balon. J Am Coll Cardiol 1994;24:696-702.

Song JM, Kang DH, Song JK şi colab: Rezultatul insuficienţei tricuspidiene funcţionale semnificative după valvuloplastia mitrală percutanată. Am Heart J 2003;145:371-6.

Duran CM: Chirurgia valvei tricuspide revăzută. J Card Surg 1994;9:242-7.

Orbe LC, Sobrino N, Arcas R şi colab.: Rezultatul iniţial al valvuloplastiei percutanate cu balon în stenoza valvei tricuspide reumatice. Am J Cardiol 1993;71:353-4.

Porter A, Shapira Y, Wurzel M, et al: Regurgitarea tricuspidiană tardivă după înlocuirea valvei mitrale: evaluare clinică şi ecocardiografică. J Heart Valve Dis 1999;8:57-62.

Scully HE, Armstrong CS: Înlocuirea supapei tricuspide. Cincisprezece ani de experienţă cu proteze mecanice şi bioproteze. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:1035-41.

Chen CR, Cheng TO, Huang T şi colab: Valvuloplastie percutanată cu balon pentru stenoza pulmonară la adolescenţi şi adulţi. N Engl J Med 1996;335:21-5.

Hazekamp MG, Kurvers MM, Schoof PH şi colab.: Inserarea valvei pulmonare cu întârziere după repararea tetralogiei Fallot. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:667-70.

Therrien J, Provost Y, Merchant N, et al: Timpul optim pentru înlocuirea valvei pulmonare la adulţi după tetralogia reparaţiei Fallot. Am J Cardiol 2005;95:779-82.

Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, et al: Înlocuirea valvei pulmonare la adulţi cu întârziere după repararea tetralogiei Fallot: Operăm prea târziu? J Am Coll Cardiol 2000;36:1670-5.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM şi colab: Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgenţă al insuficienţei cardiace. N Engl J Med 2002;347:161-7.

Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA şi colab.: peptide natriuretice de tip B şi fracţiune de ejecţie pentru prognosticul după infarctul miocardic. Circulation 2003;107:2786-92.

Ikeda T, Matsuda K, Itoh H şi colab.: Nivelurile plasmatice ale peptidelor natriuretice ale creierului şi atriale cresc proporţional cu stresul peretelui end-sistolic al ventriculului stâng la pacienţii cu stenoză aortică. Am Heart J 1997;133:307-14.

Weber M, Arnold R, Rau M şi colab: Relaţia peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B cu severitatea stenozei aortice valvulare. Am J Cardiol 2004;94:740-5.

Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL şi colab: Nivelurile plasmatice ale peptidei natriuretice cresc odată cu simptomele şi severitatea insuficienţei mitrale. J Am Coll Cardiol 2003;41:2280-7.

Gerber IL, Stewart RA, Legget ME şi colab: Nivelurile crescute ale peptidelor natriuretice plasmatice reflectă apariţia simptomelor în stenoza aortică. Tiraj 2003;107:1884-90.

Gerber IL, Legget ME, West TM şi colab.: Utilitatea măsurării în serie a nivelurilor plasmatice de peptide natriuretice N-terminale pro-creier la pacienţii asimptomatici cu stenoză aortică pentru a prezice deteriorarea simptomatică. Am J Cardiol 2005;95: 898-901.

Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M şi colab: Peptidele natriuretice prezic supravieţuirea fără simptome şi rezultatul postoperator în stenoza aortică severă. Tiraj 2004;109:2302-8.

Capitolul 47

Chirurgie pentru boala valvulară cardiacă

Lishan Aklog şi Anelechi Anyanwu

CUPRINS CAPITOLUL

Introducere 815

Considerații generale 815

Chirurgia valvei aortice 826

Chirurgia valvei mitrale 829 Chirurgia valvei tricuspide 835 Considerații speciale 836

INTRODUCERE

Deşi terapia medicală poate ameliora simptomele şi, în unele cazuri, poate încetini progresia bolii valvulare cardiace în stadiu incipient, intervenţia chirurgicală a fost şi rămâne singura terapie primară şi definitivă pentru aproape toţi pacienţii cu boală valvulară avansată.

Înainte de introducerea comisurotomiei mitrale închise de către Elliot Cutler la Spitalul Peter Bent Brigham în 1923, istoria naturală a majorităţii formelor de boală valvulară a inimii a fost disfuncţia cardiopulmonară progresivă şi moartea. Deşi rezultatele sale ulterioare au fost slabe, el a arătat pentru prima dată că manipularea chirurgicală a valvei bolnave ar putea corecta disfuncţia fiziologică, atenua simptomele şi poate modifica istoria naturală a bolii. Douăzeci şi cinci de ani mai târziu, succesorul său Dwight Harken, Charles Bailey şi alţii au perfecţionat tehnica şi au demonstrat că corectarea chirurgicală a bolii valvulare cardiace poate fi de rutină şi durabilă.

Abia după introducerea clinică a aparatului inimă-plămân (John Gibbons, 1953) şi desfăşurarea cu succes a protezelor valvulare, mai întâi în aorta descendentă (Charles Hufnagel, 1952) şi apoi intracardiacă (Nina Braunwald, 1960), a putut fi abordat întregul spectru al leziunilor valvulare chirurgicale moderne ale chirurgiei cardiace moderne. a început la scurt timp după introducerea primei proteze utilizate pe scară largă şi de mare succes, supapa mecanică cu bilă Starr-Edwards (Albert Starr, 1961).3

Alte repere ale terapiei chirurgicale pentru boala valvulară (Tabelul 47-1) includ introducerea bioprotezelor de xenografă, înlocuirea conductelor valvulare a rădăcinii aortice, dezvoltarea tehnicilor reproductibile pentru repararea valvei mitrale de către Alain Carpentier4,5 şi introducerea tehnicilor minim invazive la sfârşitul anilor 1990.

În prezent, marea majoritate a pacienţilor cu boală valvulară avansată li se poate oferi terapie chirurgicală cu rezultate foarte bune pe termen scurt şi lung, inclusiv cei cu

disfuncţie ventriculară severă, vârstă înaintată, hipertensiune pulmonară semnificativă şi alte comorbidităţi. Ratele de mortalitate operatorie au scăzut în ciuda profilului pacientului cu risc mai mare, probabil ca urmare a tehnicilor şi tehnologiilor chirurgicale rafinate, a protecţiei miocardice îmbunătăţite şi a progreselor în îngrijirea perioperatorie. Progresele recente în abordările chirurgicale mai puţin invazive şi planurile accelerate de îngrijire postoperatorie au redus şederea în spital şi timpii de recuperare. În cele din urmă, tehnicile de reparare rafinate şi protezele îmbunătăţite au îmbunătăţit rezultatele pe termen lung, inclusiv ratele de reoperaţii şi complicaţiile tromboembolice.

CONSIDERAŢII GENERALE

Epidemiologie

Aproximativ 100.000 de pacienţi din Statele Unite sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale pe inimă valvulară în fiecare an. Volumul total al intervenţiei chirurgicale valvulare pare să fie în creştere (Fig. 47-1A). Pe măsură ce intervenţiile percutanate în expansiune se erodează într-un volum izolat de chirurgie coronariană, majoritatea centrelor raportează o pondere în creştere a intervenţiilor chirurgicale valvulare (vezi Fig. 47-1B). Procedura efectuată cel mai frecvent este înlocuirea valvei aortice cu sau fără bypass coronarian concomitent (vezi Fig. 47-1C). Repararea valvei mitrale, deşi încă subutilizată6, este în continuă creştere. De asemenea, a existat o mai mare apreciere a importanţei corectării insuficienţei tricuspidiene, de obicei concomitentă cu intervenţia chirurgicală a valvei mitrale. Chirurgia valvulară pulmonară este destul de rară la adulţi şi este de obicei efectuată în contextul unei boli cardiace congenitale de lungă durată sau al bolii cardiace carcinoide. Chirurgia valvei pulmonare nu este discutată în acest capitol.

Indicatii

Indicaţiile specifice pentru intervenţia chirurgicală variază de la valvă la valvă şi sunt discutate separat. În general, însă, indicaţiile pot fi primare sau secundare. În mod tradiţional, indicaţia principală pentru intervenţia chirurgicală a fost apariţia simptomelor, în special simptomele de insuficienţă cardiacă stângă sau dreaptă, sau ambele, dar şi angina pectorală, sincopa şi aritmiile. Odată cu utilizarea mai largă a ecocardiografiei şi rezultate chirurgicale îmbunătăţite, dovezile ecocardiografice ale deformarii ventriculare (dilataţie sau disfuncţie sau ambele) au devenit indicaţia principală pentru intervenţia chirurgicală la un număr tot mai mare de pacienţi asimptomatici sau uşor simptomatici. Cel mai recent, indicaţiile primare pentru repararea valvei mitrale au fost extinse pentru a include unii pacienţi asimptomatici cu funcţie şi dimensiuni ventriculare normale.7

Mulţi pacienţi fără o indicaţie primară de intervenţie pe o anumită valvă vor fi supuşi unei intervenţii chirurgicale valvulare în momentul unei alte proceduri de chirurgie cardiacă, cum ar fi intervenţia chirurgicală de bypass coronarian, alte intervenţii chirurgicale valvulare sau chirurgie aortică. The

pragul de intervenţie ca procedură concomitentă este de obicei mai scăzut decât ca procedură primară, iar repararea sau înlocuirea valvei poate fi indicată pentru grade

moderate sau chiar uşoare de stenoză sau regurgitare. Decizia de a interveni se bazează pe o înţelegere a istoriei naturale a acestor leziuni valvulare şi are ca scop în primul rând prevenirea progresiei ulterioare a simptomelor de insuficienţă cardiacă sau necesitatea unei reoperaţii tardive.

Evaluare şi optimizare preoperatorie

Pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale valvulare necesită o evaluare preoperatorie amănunţită şi o optimizare pentru a asigura cele mai bune rezultate posibile.

Istorie şi fizică

Un istoric detaliat şi un examen fizic este fundamental. Pe lângă caracterizarea cu atenţie a profilului simptomelor bolii valvulare, este important să se determine dacă există antecedente de palpitaţii sau aritmii cunoscute; factori de risc pentru boala coronariană cunoscută; accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii (AIT); boală pulmonară, hepatică sau renală; sângerare gastrointestinală; boli vasculare periferice; stări de sângerare sau hipercoagulare; şi infecţii recente. Pe lângă auscultarea cardiopulmonară atentă, elementele cheie ale examenului fizic includ o examinare dentară bună, evaluarea presiunii venoase jugulare, zgomotele carotidiene şi pulsurile periferice, hepatomegalia şi disponibilitatea conductelor venoase sau arteriale pentru posibila grefare bypass concomitentă.

Documentarea ritmului iniţial, a oricăror blocuri de ramificaţie a fasciculului şi a modificărilor iniţiale ST şi undei T este importantă pentru managementul intraoperator şi postoperator. Pe lângă identificarea patologiei cardiopulmonare nebănuite, radiografia toracică oferă o multitudine de informaţii preoperatorii utile, inclusiv detalii anatomice ale peretelui toracic (utile pentru planificarea inciziilor chirurgicale mai puţin invazive) şi prezenţa calcificării patologice (aortă, valve, inele). Fiecare dintre aceste elemente poate avea un impact semnificativ asupra luării deciziilor chirurgicale, asupra momentului şi asupra alegerii protezei.

Ecocardiografie

Aproape toţi pacienţii trimişi pentru intervenţie chirurgicală vor fi supuşi unei ecocardiograme transtoracice pentru a pune diagnosticul, iar aceasta va fi adesea completată de un studiu transesofagian. Caracterizarea atentă a leziunii valvulare primare este importantă şi poate fi de neprețuit pentru planificarea chirurgicală şi consilierea pacientului cu privire la eventualele evenimente intraoperatorii. Pe lângă măsurarea gradului de stenoză sau regurgitare, sau ambele, adesea poate fi determinată etiologia specifică. Trebuie încurajată utilizarea metodelor cantitative pentru măsurarea insuficienței mitrale (PISA, ERO şi RV). Celelalte valve ar trebui să fie interogate cu atenţie pentru a exclude boala cu mai multe valve. Estimarea funcţiei biventriculare este în mod evident critică, dar la fel sunt şi dimensiunile ventriculare, hipertrofia, orice obstrucţie a tractului de flux ventricular şi estimările derivate din TR-jet ale presiunii arterei pulmonare. Alte constatări importante includ dilataţia atrială, trombul, foramenul oval permeabil şi

anomaliile rare ocazionale, cum ar fi vena cavă superioară stângă (SVC) persistentă. La pacienţii tineri la care arterele coronare-

grafia poate fi amânată, identificarea ecocardiografică a ostiilor coronariene poate fi importantă.

Chiar dacă leziunea valvulară primară a fost bine caracterizată pe o serie de ecocardiograme mai vechi, este recomandabil să se repete studiul în decurs de aproximativ o lună de la intervenţie chirurgicală pentru a reevalua funcţia ventriculară şi a altor funcţii valvulare, care uneori pot progresa destul de rapid. La unii pacienţi la care decizia de a continua cu intervenţia chirurgicală este echivocă (de exemplu, stenoză aortică cu gradient scăzut [SA] cu funcţie slabă a ventriculului stâng [LV]), ecocardiografia de stres poate oferi informaţii utile.

Cateterismul cardiac

La majoritatea pacienţilor care urmează să fie supuşi unei intervenţii chirurgicale valvulare, tabloul hemodinamic complet poate fi obţinut doar cu ecocardiografie. Ocazional, totuşi, cateterismul cardiac drept sau stâng, sau ambele, poate fi indicat pentru a delimita mai precis tabloul hemodinamic, în special gradienţii stenotici şi severitatea hipertensiunii pulmonare. Evaluarea angiografică a insuficienţei valvulare nu adaugă prea mult la ecocardiogramă şi poate subestima frecvent jeturile excentrice.

Pe măsură ce ecocardiografia s-a îmbunătăţit, indicaţia principală pentru cateterismul preoperator este acum angiografia coronariană, care este indicată la pacienţii cu CAD cunoscuţi sau cu factori de risc semnificativi pentru CAD. Pragul de vârstă pentru angiografia coronariană la pacienţii fără factori de risc este de obicei de 40 de ani pentru bărbaţi şi de 50 de ani pentru femei, deşi unii ar recomanda angiografia coronariană de rutină la bărbaţi la vârsta de 35 de ani. Probabilitatea de CAD la pacienţii preoperatori cu valve variază de la aproximativ 1% în boala degenerativă a valvei mitrale la mai mult de 50% în SA calcificată.

Întrebarea specifică dacă o valvă aortică stenotică trebuie traversată pentru a confirma hemodinamica este controversată. Majoritatea chirurgilor se simt confortabil să procedeze pe baza unei ecocardiograme bune cu evaluare hemodinamică pe bază de cateter numai în cazuri echivoce. Un studiu contemporan a evidenţiat riscul real de embolie în timpul încercărilor de traversare a unei valve stenotice şi a încurajat o abordare selectivă.8

Alte teste preoperatorii

Deşi ecocardiografia rămâne pilonul de bază al testării preoperatorii, imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă oferă date anatomice şi fiziologice excelente la pacienţii cu boală valvulară. Cu toate acestea, indicaţiile specifice pentru utilizarea sa în acest cadru nu au fost stabilite. Alte imagini imagistice pot fi indicate în scenarii clinice specifice. O scanare CT a capului poate fi utilă la pacienţii cu CVA anterioară sau pentru a exclude anevrismele micotice la pacienţii cu endocardită. Ecografia carotidiană preoperatorie se efectuează

frecvent dacă se suspectează stenoze carotidiene. O scanare CT toracică poate fi utilă pentru a determina mai precis relaţia dintre inimă şi structurile peretelui toracic pentru a planifica incizii minim invazive.

Monitorizarea Holter poate fi utilă la pacienţii cu suspiciune de aritmie atrială pentru a determina dacă ar trebui luată în considerare o intervenţie chirurgicală concomitentă pentru aritmie. Dacă este indicat, testarea electrofiziologică formală pentru aritmiile ventriculare este de obicei efectuată postoperator, deoarece substratul poate fi modificat prin intervenţie chirurgicală.

La pacienţii cu dispnee ca simptom primar, poate fi dificil să se determine contribuţiile relative cardiace şi pulmonare la simptomele lor şi gradul în care corectarea leziunii cardiace le va îmbunătăţi simptomele. Testele funcţiei pulmonare pot ajuta la clarificarea acestui lucru şi permit medicului să ofere pacientului aşteptări realiste de la intervenţie chirurgicală.

Terapie medicală

Indiferent dacă un pacient se prezintă pentru înlocuirea urgentă a valvei aortice pentru RA acută secundară endocarditei sau pentru repararea pur electivă a valvei mitrale, ar trebui luat în considerare potenţialul de optimizare medicală preoperatorie. Astfel de eforturi, oricât de minore ar părea, pot ajuta în mod semnificativ îngrijirea intraoperatorie şi pot îmbunătăţi rezultatele postoperatorii, în special la pacienţii cu risc ridicat. Chiar şi în situaţiile cele mai urgente, cum ar fi un pacient în şoc cu RM acut din ruptură de muşchi papilar, timpul până când sala de operaţie este pregătită poate fi folosit pentru a stabiliza hemodinamica cu agenţi inotropi şi cu o pompă cu balon intraaortic dacă nu este contraindicat.

În situaţii mai puţin urgente ar trebui depuse toate eforturile pentru a optimiza pacientul pentru intervenţie chirurgicală, rămânând atenţi să nu ratezi ocazia de a interveni încercând să-l facă pe pacient „perfect”. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată pot beneficia de diureză agresivă în ambulatoriu sau internată şi titrarea altor medicamente cardiace. Pacienţii vârstnici sau debilitati pot beneficia de terapie fizică preoperatorie sau de suport nutriţional. Eforturile de îmbunătăţire a controlului frecvenţei sau chiar cardioversiei pot fi indicate la pacienţii cu aritmii supraventriculare, inclusiv fibrilaţie atrială. Programele de renunţare la fumat sau reabilitarea pulmonară oficială pot fi de ajutor. Pacienţii aflaţi în hemodializă sunt adesea internaţi cu câteva zile preoperator pentru curse de dializă mai agresive. Pacienţii trataţi cu warfarină trebuie să se oprească cu cel puţin 4 până la 5 zile înainte de operaţie, iar cei cu indicaţii puternice pentru anticoagulare sunt de obicei internaţi pentru heparină IV sau trataţi ca ambulator cu heparină cu greutate moleculară mică. Pe de altă parte, practica actuală este de a continua aspirina pentru pacienţii cu boală coronariană prin intervenţie chirurgicală.

Optimizarea preoperatorie a pacienţilor cu risc înalt supuşi unei intervenţii chirurgicale de valvă mitrală poate fi deosebit de importantă, în special a celor cu hipertensiune pulmonară

semnificativă şi disfuncţie ventriculară. Grupul nostru a raportat recent despre un regim preoperator incluzând nesiritida, care a scăzut presiunile PA şi mortalitatea operaţională în comparaţie cu cea estimată la pacienţii cu risc crescut de intervenţie chirurgicală a valvei mitrale (0% faţă de 23%).8a

Abordări chirurgicale

Sternotomie mediană

Sternotomia mediană rămâne abordarea principală pentru majoritatea pacienţilor supuşi unei intervenţii chirurgicale valvulare. Sternotomia mediană este singura abordare viabilă pentru cei supuşi concomitent bypass-ului. Oferă acces direct la toate structurile cardiovasculare importante, iar expunerea valvelor este de obicei excelentă. O sternotomie completă poate fi efectuată printr-o incizie cutanată destul de limitată (12 până la 18 cm) la pacienţii cu un habitus corporal favorabil care doresc un rezultat cosmetic mai bun. După pericardiotomie, inima şi vasele mari sunt inspectate şi, din ce în ce mai mult, aorta ascendentă este scanată pentru a exclude plăci sau aterom semnificative, care ar putea altera tehnicile de canulare sau de clampare a aortei.

Abordări minim invazive

În ultimul deceniu, chirurgii au explorat incizii alternative pentru accesarea valvelor cardiace, care urmăresc să reducă invazivitatea chirurgicală şi, de asemenea, să producă un rezultat mai cosmetic. Inciziile primare (Fig. 47-2) sunt de obicei de 5 până la 10 cm şi includ mini-toracotomii (anterior, lateral şi axilar) şi sternotomii parţiale (superioară, inferioară). Abordările pot fi clasificate ca acces direct, videoscopice sau asistate robotic. Cu abordările cu acces direct, manipularea chirurgicală se efectuează sub vedere directă prin incizia primară. Canularea pentru bypass cardiopulmonar poate fi efectuată central prin această incizie sau periferic. Chirurgia videoscopică a valvei mitrale se realizează printr-o mică incizie de lucru şi unul sau mai multe porturi endoscopice suplimentare. Canularea pentru bypass cardiopulmonar este de obicei efectuată periferic. Supapa este vizualizată pe un monitor, iar ţesuturile sunt manipulate folosind instrumente endoscopice specializate. Chirurgia robotică a valvei mitrale este similară, dar imagistica şi instrumentele sunt integrate într-un dispozitiv chirurgical robotizat (da Vinci, Intuitive Surgical) care este manipulat de la distanţă de la o consolă separată. Unii chirurgi au folosit această tehnologie pentru a efectua o intervenţie chirurgicală cu adevărat endoscopică a valvei mitrale.

Avantajul major al abordărilor cu acces minim este cosmetic. Alte avantaje potenţiale includ mai puţină durere (din cauza retragerii mai puţine a ţesutului) şi mai puţine sângerări (din cauza disecţiei mai puţine). Toate abordările cu acces minim lasă cel puţin o parte a sternului intactă, păstrând astfel integritatea peretelui toracic (şi, posibil, ducând la mai puţină dehiscenţă a plăgii şi mai puţină morbiditate respiratorie). Abordările minim invazive sunt mai solicitante din punct de vedere tehnic, necesită mai multe abilităţi chirurgicale şi prezintă provocări chirurgicale unice (de exemplu, feedback tactil redus, modificarea tehnicilor de canulare, dificultăţi în protecţia miocardică şi dezaerizare). Există

o curbă de învăţare a procedurii şi, în general, procedurile durează mai mult. Cu pregătire şi experienţă adecvate, chirurgia valvulară minim invazivă poate fi întreprinsă cu rezultate comparabile sau superioare tehnicii convenţionale.

Înlocuirea valvei aortice minim invazive printr-o sternotomie superioară parţială este acum practicată pe scară largă şi a devenit abordarea standard pentru înlocuirea valvei aortice izolate în multe centre. Deşi datele publicate susţin siguranţa şi eficacitatea acestei abordări, acestea sunt amestecate în ceea ce priveşte dacă există avantaje clinice reale dincolo de cosmeză.9-14 Chirurgia videoscopică şi robotică a valvei mitrale este efectuată în principal la

centre specializate. Din nou, datele publicate susţin siguranţa şi eficacitatea acesteia, dar nu au arătat că este superioară în ceea ce priveşte obiectivele clinice dure.14a,14b.

Proteze

Protezele de valvă disponibile în prezent sunt produsul a aproape jumătate de secol de cercetare inginerească, biochimică şi clinică şi sunt concepute pentru a oferi performanţă hemodinamică maximă, durabilitate şi lipsă de complicaţii. Cu toate acestea, „Sfântul Graal" al protezei valvulare perfecte – fără obstrucţie la flux, fără regurgitare, durabilitate pe tot parcursul vieţii şi fără complicaţii semnificative – nu poate fi atins niciodată. De fapt, pacienţii şi medicii se vor confrunta probabil întotdeauna cu nevoia de a echilibra avantajele şi dezavantajele fiecărei proteze. Protezele disponibile în prezent aprobate de FDA şi avantajele şi dezavantajele relative ale fiecărei clase de proteze sunt notate în Tabelele 47-2 şi 47-3. Cele mai frecvent utilizate supape sunt prezentate în Figura 47-3. Dispozitivele de anuloplastie sunt descrise mai târziu cu repararea valvei mitrale.

Principalele caracteristici de diferenţiere ale protezelor valvulare sunt profilul lor hemodinamic şi incidenţa complicaţiilor valvulare. Un grup de consens al Societăţii de Chirurgie Toracică (STS) şi al Asociaţiei Americane de Chirurgie Toracică (AATS) a publicat definiţii standard şi linii directoare pentru raportarea complicaţiilor legate de valvă în 1996.2 Panelul a definit şase evenimente specifice, nefatale legate de valvă - degenerarea valvei structurale, degenerarea valvei nestructurale, embolismul valvei operabile, tromboza operabilă, endocardită valvulară (Tabelul 47-4). Complicaţiile legate de timp sunt de obicei raportate ca rate liniarizate (tromboză, embolie, sângerare) sau folosind metode actuariale (degenerarea valvei structurale, endocardită). Pe măsură ce mai mulţi pacienţi vârstnici au fost supuşi unei intervenţii chirurgicale de valvă, a devenit evident că metodele actuariale pot supraestima aceste rate, deoarece nu cenzurează pacienţii care mor din alte cauze. Raportarea supravieţuirii reale pe baza metodei de incidenţă cumulativă a lui Grunkemeier15,16 a devenit mai populară, deoarece este mai relevantă pentru luarea deciziilor clinice.

Supape mecanice

Supapele mecanice sunt, în general, caracterizate prin hemodinamică bună, durabilitate excelentă şi uşurinţă de implantare. Aceste beneficii trebuie echilibrate cu nevoia pe tot parcursul vieţii de anticoagulare moderată şi, uneori, de zgomot deranjant al supapei. Poziţia lor dominantă a fost erodata constant în ultimul deceniu prin îmbunătăţirea bioprotezelor şi creşterea reparaţiei valvei mitrale.

Supapele mecanice sunt de trei tipuri: cu bilă, disc basculant şi bileflet. Supapa Starr-Edwards, care constă dintr-o bilă Silastic într-o cuşcă de titan, a rămas pe piaţă, practic neschimbată, timp de aproape 4 decenii. În ciuda unui istoric remarcabil şi a unei durabilităţi excelente, este rar folosit deoarece a fost depăşit de valve cu profil tromboembolic şi hemodinamic superior. Într-o supapă cu disc basculant, cum ar fi supapa Medtronic-Hall (1977), bila este înlocuită cu un disc plat care se înclină de-a lungul ghidajelor de reţinere în timpul sistolei, crescând fluxul central şi îmbunătăţind hemodinamica şi tromborezistenţa. Supapa mecanică St. Jude, introdusă tot în 1977, a fost prima supapă bileaflet şi, cu mai multe

Tabelul 47-2 Proteze de valvă cardiacă aprobate de FDA şi comercializate în SUA

Gama de dimensiuni

Aprobare Aortic Mitral

Tip/Nume Producător An (mm) (mm) Modele

Tabel 47-2 Proteze de valvă cardiacă aprobate de FDA şi comercializate în SUA—continuare

Gama de dimensiuni

Aprobare Aortic Mitral

Tip/Nume Producător An (mm) (mm) Modele

*Toate inelele flexibile şi benzile parţiale pot fi folosite în poziţia tricuspidiană.

peste 1 milion de implanturi, rămâne cea mai populară proteză de valvă din lume. Este fabricat din carbon pirolitic, fiecare pliant rotindu-se într-un interval fix în cadrul pivoţilor din suprafaţa interioară a inelului. Câteva alte companii comercializează supape de carbon

pirolitic similare, care pretind avantaje pe baza purităţii carbonului (On-X), a designului pivot (ATS Medical) şi a locaţiei supra-anulare a pliantelor şi pivotilor (Carbomedics).

Numeroase studii pe termen lung au evaluat performanţa absolută şi relativă a supapelor mecanice disponibile în prezent. Au fost făcute mai multe constatări primare. Incidenţa degenerării supapelor structurale a celor comercializate în prezent

supapele mecanice este disparitiv de scăzut. Ratele anuale liniarizate (evenimente/pacient-an) ale tromboembolismului (0,5% până la 4%), trombozei (0% până la 0,5%) şi complicaţiilor hemoragice majore (0,5% până la 4%) variază mult de la studiu la studiu şi sunt mai mari pentru valvele în mitrală decât în poziţia aortică. Există o incidenţă scăzută, dar finită a reintervenţiilor (5% până la 10% la 15 până la 20 de ani) pentru endocardită, tromboză sau disfuncţie nestructurală (de exemplu, creşterea excesivă a panusului, endocardită, scurgere perivalvulară).

Grunkemeier şi colab.17 au efectuat o meta-analiză a ratelor de complicaţii de la cele mai populare două valve mecanice, St. Jude şi Carbomedics, şi au găsit rate similare de tromboembolism (1,6% aortică, 2% până la 2,5% mitrală) şi sângerare (1,5% aortică, 1,3% mitrală). Valva Carbomedics a avut o rată de tromboză mai mică în poziţia aortică (0,02% faţă de 0,15%), dar mai mare în poziţia mitrală (0,17% faţă de 0,33%) (Tabelul 47-5, Fig. 47-4). Mai multe studii retrospective au sugerat rate de complicaţii pe termen lung uşor mai mari cu valva Medtronic-Hall în comparaţie cu valvele biliare,18,19, deşi un studiu mic randomizat nu a putut detecta o diferenţă.20 Datele privind valvele mai noi (ON-X, ATS) sunt, de asemenea, comparabile, dar până în prezent nu sunt date superioare care susţin faptul că acestea sunt superioare.

INR ţintă recomandat pentru valvele bileaflet şi Medtronic-Hall este de 2,0 până la 3,0 în poziţia aortică şi 2,5 până la 3,5 în mitrală. Niveluri mai mari şi adăugarea de aspirină ar trebui luate în considerare la pacienţii care prezintă un risc mai mare de tromboembolism (fibrilaţie atrială, tromboembolism anterioară, stare de hipercoagulabilitate). A fost exprimat un interes semnificativ pentru alternativele la anticoagularea cu warfarină, inclusiv noul inhibitor oral direct al trombinei, ximelagatran, şi chiar terapia dual antiplachetă cu aspirină/clopidogrel în valvele aortice. Datele pentru a determina dacă acestea vor fi alternative sigure şi eficiente sunt inadecvate până în prezent.

Xenografe stentate

Primele bioproteze de xenografă au fost dezvoltate de Carpentier şi Hancock în 1969. Ele constau într-un stent rigid sau semirigid acoperit cu pânză de care erau ataşaţi cuspizii valvei aortice porcine. Cuspizii creaţi din pericardul bovinelor au fost aplicaţi ulterior pe structuri de stenturi similare. Dezvoltarea cheie a fost introducerea fixării glutaraldehidei. Prin reticularea fibrelor de colagen şi eliminarea celulelor viabile, acest tratament creşte durabilitatea ţesutului xenografă şi scade antigenitatea acestuia. Curând a devenit clar, totuşi, că călcâiul lui Ahile al fixării glutaraldehidei a fost calcificarea ulterioară, care este calea comună finală pentru degenerarea valvei structurale a majorităţii bioprotezelor. Pe

lângă pierderea mobilităţii cuspidelor, zonele de calcificare devin puncte de stres care pot duce la ruperea cuspidului. Cercetările ample din ultimele 3 decenii au condus la tehnici îmbunătăţite de conservare a ţesuturilor. Tehnicile de fixare la presiune scăzută sau zero, combinate cu tratamentul anti-mineralizare au condus la câştiguri semnificative în durabilitatea bioprotezei. Acest lucru a dus la o schimbare dramatică în ultimul deceniu de la protezele mecanice şi la scăderea pragului de vârstă pentru bioproteze.

Cea mai frecvent utilizată xenografă cu stent în Statele Unite este Carpentier-Edwards PERIMOUNT Pericardial Valve (Edwards Lifesciences). Cea mai recentă iteraţie de design a acestei supape, supapa Magna, îşi propune să maximizeze hemodinamica

printr-un veritabil design supra-anular. Valvele porcine cu stent comercializate în prezent în Statele Unite includ versiuni ale valvei Carpentier-Edwards Porcine (Edwards Lifesciences); supapele Hancock (I, II şi MO) şi Mozaic (Medtronic); şi supapa Biocor recent aprobată (St. Jude Medical). Datele de durabilitate sunt discutate separat pentru protezele de valvă aortică şi mitrală.

Xenografe fără stent

Bioprotezele cu xenografă fără stent au fost dezvoltate pentru a imita hemodinamica aproape nativă a homografelor şi autografelor, menţinând în acelaşi timp uşurinţa de utilizare şi comoditatea de pe raft a bioprotezelor cu stent. Eliminarea stentului permite inserarea unei valve mai mari, dar creşte complexitatea chirurgicală într-o anumită măsură. Supapele fără stent pot fi introduse prin una dintre mai multe tehnici. Într-o implantare subcoronară, valva este aşezată în rădăcina aortică nativă. Acest lucru necesită de obicei două linii de sutură - o linie de sutură proximală la inel şi una distală pentru a fixa valva şi comisurile de sinusurile Valsalva. Tehnicile hemi-root sau full-root presupun înlocuirea unei părţi a rădăcinii aortice a pacientului cu bioproteza. Tehnica rădăcinii complete necesită de obicei reimplantare coronariană. Indiferent de tehnica utilizată, implantarea unei valve fără stent este mai dificilă din punct de vedere tehnic decât cea a unei valve stentate. Odată implantate, valvele stentless au un profil hemodinamic excelent şi există unele dovezi că promovează o regresie mai mare a hipertrofiei VS.21,22 Provocarea tehnică şi lipsa datelor care să arate un avantaj în ceea ce priveşte obiectivele dure au limitat adoptarea valvelor stentless încă de la introducerea lor la începutul anilor 1990. Deşi unele centre au adoptat valve fără stent ca supapă de alegere în poziţia aortică, majoritatea limitează utilizarea lor la indicaţii specifice, cum ar fi un mic inelar aortic sau rădăcină bolnavă.

Trei valve aortice fără stent sunt comercializate în prezent în Statele Unite. Medtronic Freestyle şi Edwards Prima Plus sunt ambele livrate ca rădăcini aortice porcine complete, cu coronarele ligatate şi o acoperire cu pânză a inelului. Ele pot fi folosite pentru o înlocuire completă a rădăcinii sau pot fi

tăiate pentru implantare subcoronară. Supapa SPV Toronto Stentless (St. Jude Medical) este proiectată numai pentru implantare subcoronară.

Homografe

Valvele homografe au fost utilizate în poziţia aortică încă de la începutul anilor 1960, în urma lucrărilor de pionierat ale lui Ross şi Barrett-Boyes. O varietate de tehnici de conservare anterioare au fost înlocuite de crioconservare. Omografele împărtăşesc multe dintre avantajele valvelor fără stent, inclusiv o hemodinamică excelentă şi pot fi, de asemenea, utilizate ca implanturi radiculare complete sau subcoronare. Ele par să aibă o rezistenţă mai mare la infecţii şi, prin urmare, sunt utilizate în mod obişnuit în cazul endocarditei. Limitarea principală a homografelor a fost disponibilitatea şi cerinţele de depozitare. Utilizarea homografelor pare să fie în scădere; cele mai recente date indică faptul că durabilitatea lor nu este semnificativ mai bună decât bioprotezele moderne.23 Homografele tind să se calcifieze pe măsură ce eşuează, ceea ce face dificilă reoperaţia la pacienţii care au primit înlocuiri radiculare complete.

Eforturile de utilizare a homografelor de valvă mitrală nu au avut succes.24 Aceste eforturi au fost limitate de geometria complexă a valvei mitrale şi de degenerarea accelerată. Utilizarea crescută a reparaţiei valvulare şi îmbunătăţirea bioprotezelor au condus, de asemenea, la o scădere a interesului pentru această abordare.

Îngrijire postoperatorie

Îngrijirea postoperatorie a pacienţilor supuşi unei intervenţii chirurgicale valvulare trebuie să fie adaptată la condiţia specifică a pacientului individual. Perioada postoperatorie imediată este axată pe menţinerea unui debit cardiac adecvat şi monitorizarea sângerării. Mulţi, dacă nu majoritatea, pacienţii cu valve sunt candidaţi pentru aşa-numitul protocol „rapid" în care managementul anestezic este conceput pentru a permite extubarea în 1 până la 6 ore de la sosirea în UTI, odată ce stabilitatea hemodinamică şi hemostaza au fost atinse.

O proporţie din ce în ce mai mare de pacienţi au funcţia ventriculară scăzută, aşa că nu este neobişnuit ca pacienţii să ajungă la UTI pe suport inotrop. La majoritatea pacienţilor, suportul poate fi înţărcat în primele 24 de ore sau cam asa ceva, dar ocazional, la cei cu o funcţie slabă, acest proces poate dura mai mult.

Hipertensiunea pulmonară, dacă este prezentă, trebuie abordată cu atenţie pentru a proteja ventriculul drept, care este mai dificil de protejat şi, prin urmare, este deosebit de vulnerabil la asomarea miocardică. Manevrele pot include evitarea hipoxiei sau hipercarbiei; evitarea a-agoniştilor; şi utilizarea de vasodilatatoare pulmonare, cum ar fi milrinona sau, în cazuri severe, oxid nitric inhalat.

Pacienţii cu hipertrofie severă a VS şi disfuncţie diastolică necesită un management hemodinamic postoperator atent. Aceşti pacienţi vor avea deseori nevoie de resuscitare cu volum agresiv şi necesită presiuni de umplere intracardiacă mai mari decât cele aşteptate pentru a menţine un volum stroke adecvat. Un pacient ocazional cu hipertrofie severă poate dezvolta obstrucţie dinamică a tractului de ieşire („ventricul suicidar"). Pe lângă menţinerea preîncărcării adecvate, agenţii inotropi trebuie evitaţi şi, dacă este necesar, vasoconstrictorii periferici trebuie să fie utilizaţi pentru a menţine tensiunea arterială

sistemică. Dacă stimularea este necesară, stimularea atrioventriculară este preferată deoarece ventriculul hipertrofiat va beneficia de obicei de contracţia atrială.

Următoarele zile ale cursului spitalicesc sunt de obicei concentrate pe diureză, managementul ritmului, reinstituirea medicamentelor cardiace şi noncardiace, toaletă pulmonară, mobilizare şi anticoagulare. Incidenţa fibrilaţiei atriale postoperatorii este mai mare la pacienţii cu valve decât la pacienţii coronarieni.25,26 Au fost propuse regimuri profilactice preoperatorii, dar nu sunt utilizate pe scară largă. Protocoalele de FA postoperatorii variază de la o instituţie la alta, dar includ [l-blocante; amiodarona; blocante ale canalelor de calciu; şi, mai rar, digoxina.27,28 Blocul cardiac tranzitoriu nu este neobişnuit, aşa că majoritatea chirurgilor vor plasa fire de stimulare temporară în momentul intervenţiei chirurgicale. De cele mai multe ori acest lucru se va rezolva pe măsură ce edemul dispare şi dezechilibrele electrolitice sunt corectate. Ocazional, totuşi, este necesar un stimulator cardiac permanent înainte de descărcare. Poate fi dificil de determinat când se procedează cu implantarea stimulatorului cardiac, dar este rezonabil să aşteptaţi 5 până la 7 zile pentru semne de refacere a ritmului.

Toţi pacienţii cu valve mecanice, majoritatea pacienţilor cu valvă mitrală şi cei cu fibrilaţie atrială vor fi anticoagulaţi în perioada imediat postoperatorie. Warfarina este de obicei iniţiată imediat după intervenţie chirurgicală. Unii chirurgi sunt reticenţi să facă o punte cu heparină IV de teamă de sângerare şi tamponare. Cel puţin, pacienţii cu valve mitrale mecanice ar trebui consideraţi cu risc crescut de tromboembolism precoce şi ar trebui să primească heparină IV dacă nu sunt terapeutici în câteva zile de la operaţie. Majoritatea centrelor încă anticoagulează pacienţii supuşi reparaţiei valvei mitrale, deşi unele centre cu volum mare au ales să fie selective, folosind doar aspirina la pacienţii mai tineri, mai sănătoşi, cu ritm sinusal normal şi funcţie ventriculară bună. Un alt domeniu de controversă este dacă trebuie anticoagulaţi pacienţii cu bioproteze de aortă.29-32 Un sondaj a indicat că majoritatea pacienţilor nu sunt anticoagulaţi în absenţa altor indicaţii.33

O ecocardiogramă postoperatorie iniţială este de obicei efectuată înainte de externare la pacienţii supuşi reparaţiei valvulare sau înlocuirii valvei fără stent. Educaţia înainte de externare cu privire la profilaxia antibiotică şi terapia anticoagulantă este importantă.

CHIRURGIA VALVULUI AORTIC

Prezentare generală

Înlocuirea valvei aortice este operaţia valvulară cel mai frecvent efectuată. S-a dovedit a fi o terapie eficientă la toate grupele de vârstă, inclusiv la persoanele foarte în vârstă (peste 90 de ani).34 Cele mai frecvente etiologii pentru SA sunt degenerescenţa calcificată, boala reumatică şi valvulele bicuspide congenitale. Cele mai frecvente cauze ale insuficienţei aortice pure (RA) includ ectazia anulo-aortică şi dilatarea asociată a rădăcinii aortice, endocardita, disecţia aortică şi boala reumatică. Indicaţiile pentru intervenţie chirurgicală depind de fiziopatologie şi simptome. Alegerea protezei poate fi dificilă şi depinde de

multiple considerente clinice şi de stil de viaţă. Rezultatele timpurii şi tardive sunt în general destul de bune, chiar şi la pacienţii cu risc ridicat.

Indicatii

Stenoza aortică/Boala valvulară aortică mixtă

Indicaţiile pentru chirurgia valvei aortice în AS pură şi boli mixte sunt destul de bine stabilite7 şi sunt descrise mai detaliat în altă parte. Indicaţiile actuale de clasa I includ SA severă cu simptome sau semne de disfuncţie VS, precum şi alte intervenţii chirurgicale cardiace concomitente. AVR este, de asemenea, recomandată (clasa IIa) la pacienţii cu SA moderată supuşi CABG sau alte intervenţii chirurgicale valvulare pentru a scădea riscul de reoperaţie precoce pentru progresia SA. Intervenţia în SA uşoară în momentul CABG este mai controversată, dar a fost sugerată, în special la pacienţii care par a fi cu risc crescut de progresie, cum ar fi cei cu calcifiere semnificativă.35-39. Alte indicaţii posibile, dar controversate pentru AVR includ pacienţii asimptomatici cu funcţie ventriculară normală şi SA severă (aria valvei < 0,6 cm2), cei cu stres sever, dar cu factori de risc mai anormali la testul de tensiune arterială, dar anormali (de ex. progresie.

Pacienţii cu funcţie slabă a VS (fracţia de ejecţie < 30%) cu SA vor prezenta adesea gradienţi relativ mici. Date recente sugerează că pacienţii selectaţi cu atenţie din acest subgrup vor beneficia de intervenţie chirurgicală.

Regurgitare aortică

Istoria naturală a AR face ca momentul intervenţiei chirurgicale a valvei aortice să fie mai dificil. Pacienţii pot rămâne relativ asimptomatici până când apar leziuni ventriculare semnificative. Indicaţiile de clasa I includ RA severă simptomatică şi RA severă asimptomatică cu disfuncţie VS. Se recomandă intervenţia chirurgicală (clasa IIa) la pacienţii asimptomatici cu funcţie normală a VS, dar cu dilataţie severă (dimensiuni telediastolice sau sistolice > 75 mm sau, respectiv, > 55 mm). RA severă, şi probabil moderată, ar trebui corectată în momentul CABG sau alte intervenţii chirurgicale valvulare.

Înlocuirea valvei aortice

Tehnica chirurgicala

Etapele implicate în înlocuirea valvei aortice sunt destul de bine stabilite (Fig. 47-5A). Scanarea de rutină a aortei este din ce în ce mai utilizată înainte de canulare pentru bypass cardiopulmonar, de obicei prin aorta distală şi atriul drept. Aorta este fixată, iar inima este protejată cu soluţie de cardioplegie hiperkaliemică administrată anterograd în rădăcina aortică sau ostie coronariană sau retrogradă prin sinusul coronar sau ambele. Aceasta este de obicei suplimentată cu hipotermie sistemică sau topică uşoară sau ambele. Se face o incizie în aorta proximală şi se inspectează valva. Debridarea unei valve foarte calcificate şi a unui inel poate fi o provocare semnificativă şi trebuie acordată o atenţie deosebită îndepărtării întregului calciu, menţinând în acelaşi timp ţesutul inelar adecvat şi

îndepărtarea tuturor resturilor libere care pot emboliza ulterior. Calciul va continua uneori în sus pe peretele aortic şi pot fi necesare endarterectomii localizate.

Odată ce inelul este complet debridat, supapa este asigurată cu suturi. Tehnica specifică de sutură (pledgets versus no pledgets, întrerupt versus alergare, everting versus noneverting, supra-anular versus intra-anular) poate varia de la chirurg la chirurg. Tehnica de sutură nu variază semnificativ între xenografele stentate şi valvele mecanice. Implantarea subcoronară a valvelor fără stent, a homografelor sau chiar a autografelor necesită o a doua linie de sutură de ieşire pentru a fixa valva de peretele aortic. De obicei, este selectată valva de cea mai mare dimensiune care poate fi implantată confortabil. Dacă inelul este mic, chirurgul îl poate mări folosind un plasture pentru a permite implantarea unei proteze mai mari sau poate folosi o valvă fără stent.

Aortotomia este suturată închisă, aerul este evacuat din inimă şi clema încrucişată este îndepărtată. Pacientul este înţărcat de bypass cardiopulmonar, heparina este inversată cu protamina şi canulele sunt îndepărtate. Firele de stimulare epicardică temporară şi drenurile toracice sunt plasate înainte de închiderea sternului.

O înlocuire a rădăcinii aortice cu reimplantare coronariană (procedura Bentall) poate fi efectuată dacă există o boală concomitentă a rădăcinii aortice (dilataţie, calcificare) sau dacă chirurgul alege să implanteze o proteză fără stent sau o homografă ca rădăcină completă. Aorta este rezecată de la inelar la aorta ascendentă (sau mai distal dacă este indicat). Ostiile coronare se păstrează ca nasturi. O conductă cu supapă (valvă mecanică sau stentata ataşată la o grefă cu tub Dacron), o valvă fără stent (rădăcină porcină) sau o homografă este selectată şi fixată proximal şi distal de inel şi, respectiv, de aortă. Butoanele coronariene sunt suturate la găurile create în conductă.

B

Figura 47-5 (Vezi, de asemenea, Placa de culoare 47-5.) Chirurgical

tehnica înlocuirii valvei aortice. A, xenografă cu stent. B, Procedura Ross („Pulmonary Autogref AVR") - Valva pulmonară şi rădăcina pacientului sunt translocate în poziţie aortică şi înlocuite cu o homografă. Figura arată o procedură finalizată aşa cum este văzută de chirurgul care stă la dreapta pacientului. Capul pacientului este la stânga şi picioarele sunt la dreapta. Confluenţa figurii ventrale şi a superioarei este în partea de jos în partea dreaptă. În sus (de la dreapta pacientului la stânga) se află (1) autografa pulmonară cu linia sa de sutură distală la aorta ascendentă şi linia de sutură proximală la inelul aortic a fost reimplantată sub formă de buton, butonul coronar stâng este posterior şi nevizualizat (2) linia de sutură pulmonară şi artera proximală a arterei proximale; linia de sutură proximală la tractul de ieşire al ventriculului drept.

Autografa pulmonară sau procedura Ross se efectuează de obicei ca o înlocuire a rădăcinii aortice folosind valva/artera pulmonară proprie a pacientului ca proteză (vezi Fig. 47-5B). Implantul este similar cu alte înlocuiri radiculare, cu excepţia faptului că inelul şi joncţiunea sinotubulară sunt adesea întărite cu material protetic pentru a preveni dilatarea tardivă. O homografă pulmonară este de obicei utilizată pentru a reconstrui tractul de ieşire al ventriculului drept.

Alegerea protezei

Selectarea celei mai potrivite proteze la un pacient supus AVR este o decizie complexă cu consecinţe semnificative pe termen lung pentru pacient. După cum se menţionează în Tabelul 47-3, protezele disponibile diferă semnificativ în ceea ce priveşte parametrii cheie, cum ar fi nevoia de anticoagulare, lipsa de tromboembolism, durabilitatea, uşurinţa de operare, performanţa hemodinamică şi rezistenţa la infecţii. Deşi există linii directoare ample, bazate pe vârstă, alegerea finală ar trebui să fie adaptată pacientului individual şi ar trebui să ia în considerare mai mulţi factori, în plus faţă de vârstă, cum ar fi bolile concomitente (în special cele care afectează speranţa de viaţă), stilul de viaţă general, activitatea fizică, expertiza chirurgului şi, în cele din urmă, preferinţele generale ale pacientului.

Factorul principal în alegerea protezei rămâne totuşi vârsta pacientului. Pacienţii vârstnici au speranţe de viaţă mai scăzute şi tind să fie mai puţin activi fizic. Pacienţii mai tineri, pe de altă parte, impun o cerere mai mare faţă de proteză în ceea ce priveşte durabilitatea şi performanţa hemodinamică. Vârsta a fost recunoscută de mult timp ca principalul determinant al calcificării bioprotezei şi, prin urmare, al durabilităţii. Urmărirea pe termen lung a valvei pericardice Carpentier-Edwards confirmă o corelaţie puternică între vârsta la implant şi probabilitatea explantului la 15 ani (Fig. 47-6). Pragul tradiţional de vârstă pentru o bioproteză a fost între 65 şi 70 de ani. Probabilitatea reală de reoperare pentru disfuncţia valvei structurale la o persoană de 65 de ani este mai mică de 10%. Având în vedere durabilitatea excelentă a bioprotezelor moderne, este dificil să se justifice implantarea unei valve mecanice la orice pacient în vârstă. Faptul că pacientul este deja pe warfarină pentru o altă indicaţie, cum ar fi fibrilaţia atrială, nu justifică utilizarea unei valve mecanice deoarece transformă o indicaţie relativă pentru anticoagulare de nivel scăzut într-o indicaţie absolută pentru niveluri mai ridicate de anticoagulare. De asemenea, elimină opţiunea de întrerupere a anticoagulării în cazul unui episod de sângerare majoră. Chiar şi prezenţa unei alte valve mecanice nu impune o a doua valvă mecanică deoarece riscul de complicaţii tromboembolice şi hemoragice este mai mare cu două valve mecanice decât cu una.

Alegerea protezei la pacienţii sub 65 de ani este mai complexă şi controversată. În mod tradiţional, aceşti pacienţi ar primi o supapă mecanică. Îmbunătăţirea durabilităţii bioprotezei şi scăderea riscului operator de înlocuire a unei proteze eşuate au condus la o creştere a numărului de pacienţi mai tineri de 65 de ani care au primit bioproteze, inclusiv mulţi pacienţi în vârstă de 50 de ani şi unii chiar mai tineri. Femeile aflate la vârsta fertilă

pun o dilemă specială şi adesea aleg o bioproteză pentru a evita warfarina, înţelegând că se vor confrunta cu cel puţin o reoperaţie în timpul vieţii.

Prin eliminarea stentului şi a majorităţii materialului protetic, valvele fără stent, cum ar fi supapele Toronto SPV, Freestyle şi Prima Plus, permit implantarea unei valve mai mari decât ar fi posibilă cu o xenografă stentata. Dimensiunile valvelor fără stent implantate cel mai frecvent sunt de 25 până la 29 mm, în timp ce majoritatea pacienţilor cu valve stentate primesc o valvă de 21 până la 25 mm. În plus, atunci când se potrivesc pentru dimensiune, profilele hemodinamice ale valvelor stentless sunt superioare valvelor stentate, în special la dimensiunile mai mici.40 Aceste diferenţe sunt şi mai mari atunci când sunt măsurate în timpul efortului sau stresului farmacologic.41 Aceste beneficii hemodinamice pot justifica utilizarea valvelor stentless la pacienţii mai tineri, mai activi, la care se ia în considerare o bioproteză. Dacă acest beneficiu hemodinamic se traduce într-un beneficiu clinic real rămâne controversat. Deşi urmărirea de 10 ani cu Freestyle este excelentă42, durata de urmărire nu este adecvată pentru a arăta o durabilitate îmbunătăţită. Unele date sugerează o regresie îmbunătăţită a masei VS43,44, dar numai datele limitate sugerează că aceasta se traduce printr-o supravieţuire mai mare.45 Unele date sugerează mai puţine complicaţii tromboembolice.46 În ciuda acestor date, indicaţiile specifice pentru utilizarea unei valve fără stent nu sunt bine definite. În acest moment, utilizarea lor este determinată în primul rând de preferinţa chirurgului.

Utilizarea homografelor ca substitut primar de valvă aortică a scăzut în ultimii ani. La fel ca valvele fără stent, homografele au o hemodinamică excelentă şi sunt rezistente la tromboembolism şi infecţii. Datele recente, totuşi, sugerează că durabilitatea lor nu este semnificativ mai bună decât xenografele stentate. Fără un avantaj de durabilitate, este dificil să se justifice utilizarea lor de rutină, având în vedere disponibilitatea lor limitată şi cerinţele greoaie de depozitare. Cu toate acestea, rezistenţa lor la infecţii le face o alegere excelentă pentru pacienţii cu endocardită.

Autografa pulmonară sau procedura Ross presupune înlocuirea valvei aortice cu valva pulmonară proprie a pacientului, care la rândul său este înlocuită cu o homografă sau o xenografă fără stent. Avantajele sunt hemodinamica aproape nativă şi durabilitatea excelentă a autografei. Dezavantajele sunt gradul ridicat de complexitate tehnică şi necesitatea reintervenţiei pentru homografa. Pe baza datelor din Registrul Internaţional al Procedurei Ross, procedura Ross a atins un vârf de popularitate la mijlocul până la sfârşitul anilor 1990, iar volumul procedurilor a scăzut de atunci. Mai multe centre continuă să raporteze rezultate excelente47,48, dar acum este în primul rând o procedură pentru pacienţii pediatrici (unde potenţialul de creştere este important) şi adulţii tineri între 20 şi 30 de ani, când nu există alte alternative bune.

Nepotrivire pacient-proteză

Conceptul de nepotrivire pacient-proteză (PPM) rămâne aprins dezbătut. Strict vorbind, este definită ca o proteză care este prea mică în raport cu dimensiunea pacientului şi oferă obstrucţie reziduală a fluxului în ciuda funcţiei normale a protezei. Cea mai comună măsură

este aria efectivă a orificiului indexată (EOAI = EOA/BSA). Incidenţa PPM depinde de limita utilizată. PPM severă definită ca o EOAI < 0,65 cm2/m2 apare la până la 10% dintre pacienţi şi PPM moderată în până la 70%.49 Unii autori susţin că PPM nu este relevant din punct de vedere clinic - că regresia masei ventriculare VS şi evenimentele cardiace precoce şi tardive nu sunt afectate. regresia în masă, mortalitatea operatorie, starea funcţională tardivă, insuficienţa cardiacă şi mortalitatea.49,53 Deoarece chirurgii vor încerca în mod obişnuit să implanteze cea mai mare proteză posibilă, dezbaterea poate fi în cele din urmă distilat la întrebarea dacă tehnica chirurgicală ar trebui modificată pentru a evita PPM. Manevrele specifice includ mărirea inelarului aortic şi utilizarea unei proteze fără stent. Oponenţii susţin că aceste manevre prezintă o complexitate operativă suplimentară şi riscuri şi, prin urmare, nu sunt justificate.

Repararea valvei aortice

Pacienţii selectaţi cu insuficienţă aortică pot fi candidaţi pentru repararea valvei aortice, deşi sunt rar efectuate. Pacienţii vor prezenta ocazional perforaţie izolată cuspidiană (endocardită iatrogenă, vindecată) sau prolaps cuspidian. Aceste valve pot fi reparate folosind un plasture pericardic peste perforaţie sau plicarea segmentului prolaps. Pacienţii cu cuspizi retractaţi, dar mobili şi necalcificati, din cauza bolii reumatismale pot fi supuşi extinderii prospectului cu bucăţi de pericard. Pacienţilor cu boală bicuspidiană congenitală necalcificată şi RA li se oferă reparaţie în unele centre.54-56 Aceasta implică de obicei rezecţia cuspidului redundant şi plicatura comisurală.

Pacienţii cu cuspizi normali şi insuficienţă aortică secundară dilataţiei concomitente a rădăcinii aortice pot evita înlocuirea valvei prin efectuarea uneia dintre mai multe operaţii de „salvare a valvelor" ale rădăcinii aortice. Aceste operaţiuni, iniţiate de Yacoub57,58 şi David,59,60 urmăresc să restabilească suportul 3-D al supapei native pentru a permite coaptarea adecvată. Deşi dificile din punct de vedere tehnic, aceste operaţii au rezultate bune la pacienţii selectaţi atunci când sunt efectuate în centre cu experienţă.

Rezultate

Devreme

Mortalitatea operativă pentru pacienţii supuşi înlocuirii valvei aortice a scăzut constant şi este acum de 3,3% pentru AVR izolat şi 5,5% pentru AVR CABG (STS 2005). Un pacient tânăr, altfel sănătos, cu funcţie ventriculară bună, i se poate oferi procedura cu o mortalitate operatorie estimată de 1% (STS Risk Calculator). Pacienţii vârstnici29,34,61,62 şi cei cu funcţie ventriculară scăzută63-65 se descurcă surprinzător de bine după AVR pentru SA, probabil din cauza beneficiilor imediate ale descarcării ventriculului stâng. Riscul operator creşte, totuşi, în prezenţa unor factori de risc multipli, inclusiv vârsta,

sex feminin, funcţie slabă a VS, insuficienţă cardiacă clasa IV, boală coronariană, insuficienţă renală, endocardită, intervenţii chirurgicale urgente/de urgenţă şi reoperaţii. Cele mai frecvente cauze de mortalitate chirurgicală sunt insuficienţa miocardică şi accidentul vascular cerebral.

Cele mai frecvente complicaţii după intervenţia chirurgicală a valvei aortice sunt similare cu cele ale altor intervenţii chirurgicale cardiace şi includ accident vascular cerebral (2% până la 4%), infecţia profundă a plăgii sternului (1% până la 2%), reoperaţii pentru sângerare (1% până la 3%) şi infarctul miocardic (1% până la 5%). Blocul cardiac tranzitoriu, probabil ca urmare a tracţiunii sau edemului fasciculului de His în vecinătatea comisurii drept-noncoronariane, nu este neobişnuit. De obicei, se rezolvă în 5 până la 6 zile de la operaţie. Riscul de bloc cardiac complet care necesită inserarea stimulatorului cardiac este de 3% până la 5%.66,67

Târziu

Supravieţuirea pe termen lung după AVR depinde de caracteristicile şi comorbiditatea pacientului. Supravieţuirea estimată la 10 ani poate varia de la 85% la pacienţii mai tineri şi mai sănătoşi până la 40% la pacienţii vârstnici cu BC, clasa IV ICC şi scăderea funcţiei VS. cauze. Nu pare să existe o diferenţă semnificativă clinic în supravieţuirea între valvele mecanice şi biologice atunci când vârsta şi alţi factori de risc sunt controlaţi.

Libertatea de la reoperare depinde de proteză şi de vârstă. Deşi nu degenerează, valvele mecanice moderne au o rată de reoperare finită de 0,5% până la 1% pe an din cauza endocarditei, supracreşterea pannusului şi tromboză. Libertatea reală de la reoperarea bioprotezelor moderne la 15 ani se apropie de 100% la pacienţii vârstnici peste 70 de ani. Poate fi de până la 50% la pacienţii mai tineri de 50 de ani.70,71

CHIRURGIA VALVULUI MITRAL

Prezentare generală

Deşi chirurgia valvei aortice rămâne cea mai frecventă operaţie de valvă (vezi Fig. 47-1C), domeniul chirurgiei valvei mitrale a fost foarte dinamic, cu mai multe tendinţe şi progrese importante în ultimul deceniu.72 Incidenţa bolii reumatice a inimii a scăzut, iar tehnicile de valvuloplastie mitrală percutanată cu balon s-au îmbunătăţit. Acestea au dus la o scădere a numărului de pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale pentru stenoza mitrală. În contrast, numărul de pacienţi supuşi reparaţiei valvei mitrale, aproape toţi pentru insuficienţă mitrală, s-a dublat în ultimul deceniu (vezi Fig. 47-1C). O mai bună înţelegere a beneficiilor şi tehnicilor de reparare a valvei mitrale pentru boala degenerativă a contribuit la această tendinţă, deşi repararea valvei mitrale rămâne subutilizată.6 Alţi factori care contribuie includ (1) lărgirea indicaţiilor pentru intervenţia chirurgicală, inclusiv pacienţii asimptomatici cu ventriculi normali; (2) o mai bună înţelegere a fiziopatologiei, a cursului clinic şi a rolului chirurgiei valvei mitrale în RM ischemic; şi (3) o acceptare mai mare a reparării valvei mitrale izolate sau concomitente la pacienţii cu funcţie ventriculară deficitară.

Anatomie

Anatomia chirurgicală a valvei mitrale este prezentată în Figura 47-7. Pliantele sunt împărţite în opt segmente. Folioul posterior este împărţit în trei segmente (P1, P2, P3) pe

baza unor scoici distincte anatomic. Fiecare segment de folie anterior (A1, A2 şi A3) este definit de segmentul posterior corespunzător. Comisura anterolaterală (Ac) şi comisura posteromedială (Pc) au scoici de foliole mici, dar distincte. Aparatul subvalvular constă din muşchii papilari şi cordele tendinoase, care sunt subdivizate în primar/marginal (ataşat de marginea liberă), secundar (ataşat de sub burta foliei) şi terţiar/bazal (ataşat de inelar).

Clasificarea funcţională a lui Carpentier

Deşi au fost propuse mai multe sisteme de clasificare a disfuncţiei valvei mitrale, clasificarea funcţională a insuficienţei mitrale a lui Carpentier bazată pe „triada patofiziologică" (disfuncţia leziunilor etiologice) este cea mai robustă (Tabelul 47-6). Fiecare etiologie (degenerativă, reumatică, ischemică, cardiomiopatie dilatativă, endocardită etc.) are ca rezultat una sau mai multe leziuni ale inelului, foiţelor sau aparatului subvalvular. Aceste leziuni au ca rezultat un anumit tip de disfuncţie pe baza mişcării foiţei (vezi Fig. 47-7A). Într-o valvă mitrală care funcţionează normal, foilele se reunesc în orificiul valvei, rezultând o suprafaţă de coaptare. Marginile libere ale foliolelor rămân sub planul inelarului.

În disfuncţia de tip I, pliantele prezintă mişcare normală. Regurgitarea are ca rezultat dilatarea inelară, care împiedică coaptarea, sau perforarea foiţei.

Disfuncţia de tip II rezultă din prolapsul foliarului, în care marginile libere ale porţiunilor implicate ale foilor se ridică deasupra planului inelarului în atriul stâng, prevenind coaptarea foliei. Cele mai frecvente leziuni care au ca rezultat prolapsul foliarului şi disfuncţia de tip II includ alungirea sau ruptura cordalei din cauza modificărilor degenerative.

În cele din urmă, disfuncţia de tip III rezultă din limitarea mişcării foilor. Aici, marginile libere ale porţiunilor unuia sau ambelor foliole sunt trase sub planul inelului în ventriculul stâng, împiedicându-le să se ridice până în planul inelarului şi să se acopere în timpul sistolei. Mişcarea restricţionată a foiţei poate apărea atât în timpul sistolei, cât şi al diastolei, legată de patologia valvulară sau subvalvulară (fibroză reumatică) - denumită disfuncţie de tip IIIA. Disfuncţia de tip III apare mai frecvent atunci când geometria sau funcţia ventriculară anormală duce la deplasarea muşchilor papilari, care trage foliolele altfel normale în ventricul. Aceasta este cunoscută sub denumirea de disfuncţie de tip IIIB şi de obicei rezultă din infarct miocardic anterior (ischemic) sau dilataţie şi disfuncţie ventriculară severă. Frecvent, disfuncţiile de tip I şi IIIB (cu excepţia perforaţiei foiţelor) sunt denumite MR „funcţională" deoarece apar în absenţa anomaliilor structurale ale valvei.

Evaluarea preoperatorie

O ecocardiogramă de înaltă calitate este deosebit de importantă în evaluarea preoperatorie a pacienţilor cu boală mitrală. Ecocardiografia transesofagiană poate fi necesară pentru a obţine toate datele anatomice şi fiziologice importante.

Tip I Tip II Tip IIIA Tip IIIB

B

Figura 47-7 (Vezi şi Planşa color 47-7.) Principii de reparare a valvei mitrale. A, clasificarea funcţională a insuficienţei mitrale a lui Carpentier. B, Rezecţia quadrangulară a foiţei posterioare cu valvuloplastie glisante pentru prolaps P2.

Severitatea SM sau MR poate să fi fost deja stabilită, dar o evaluare mai cantitativă a MR (PISA, ERO, RV) poate fi deosebit de utilă la pacienţii cu MR funcţională (tip I, IIIB). Tipul specific de disfuncţie (Tipul I, II, IIIA sau IIIB) trebuie determinat preoperator prin evaluarea atentă a mişcării fiecărui segment al fiecărui prospect. Etiologia poate fi determinată de obicei cu o combinaţie de

istoric, examen fizic şi ecocardiografie. Distincţia între leziuni specifice (de exemplu, coardă ruptă versus alungită) este mai puţin importantă deoarece probabilitatea reparaţiei şi tehnicile chirurgicale este determinată de etiologia şi tipul disfuncţiei. Calcificarea inelară mitrală extinsă este o constatare importantă deoarece poate creşte semnificativ complexitatea procedurii chirurgicale. Alte ecocardio-

caracteristicile grafice, cum ar fi dimensiunile atriale şi ventriculare, funcţia ventriculară, presiunile estimate în artera pulmonară şi starea celorlalte valve rămân critice.

Indicatii

Regurgitarea mitrală

Indicaţiile pentru intervenţia chirurgicală în insuficienţa mitrală s-au extins constant pe măsură ce rezultatele reparării valvei mitrale s-au îmbunătăţit. Indicaţiile de clasa I includ RM severă în prezenţa simptomelor sau a disfuncţiei VS. Pe baza datelor recente ale istoriei naturale73, intervenţia chirurgicală este, de asemenea, recomandată (clasa IIA) pentru pacienţii asimptomatici cu RM severă şi funcţie normală a VS, atâta timp cât reparaţia valvulară este considerată probabilă cu un risc operator rezonabil. Deoarece probabilitatea reparaţiei este mai mică, intervenţia chirurgicală este de obicei amânată la pacienţii cu boală reumatică până la apariţia simptomelor sau a disfuncţiei VS.

Funcţia slabă a VS şi insuficienţa cardiacă de clasa III-IV au fost odată considerate o contraindicaţie absolută pentru chirurgia valvei mitrale. Acest lucru s-a bazat pe date care arată rezultate mai slabe timpurii şi târzii la aceşti pacienţi, în special atunci când sunt supuşi înlocuirii valvei care nu economisesc acordurile. S-a teoretizat că regurgitarea mitrală a servit ca o supapă „pop-off", oferind un circuit de postîncărcare scăzută (atriul stâng) pentru ventriculul defect. Acest concept este acum cunoscut ca fiind fals; este clar că RM provoacă supraîncărcare de volum şi creşte stresul peretelui asupra ventriculului. Funcţia ventriculară severă nu mai este o contraindicaţie absolută pentru chirurgia valvei mitrale. Datele recente de la Bolling74 şi alţii, totuşi, au demonstrat că pacienţii cu funcţie severă a VS pot suferi reparaţii valvulare cu o anuloplastie redusă cu rezultate rezonabile timpurii. Nu se ştie dacă repararea supapelor în această situaţie îmbunătăţeşte rezultatele pe termen lung, deci aceasta rămâne o indicaţie de clasă IIB.75

Stenoza mitrală

Indicaţiile pentru intervenţie chirurgicală sunt mai conservatoare decât pentru insuficienţa mitrală din mai multe motive. În primul rând, etiologia este de obicei boala de inimă reumatică, care are o istorie naturală mai lentă şi mai previzibilă. O proporţie mai mică de

pacienţi sunt candidaţi pentru repararea valvei mitrale, astfel încât riscurile suplimentare asociate cu o proteză de valvă mitrală trebuie luate în considerare la pacienţii rămaşi. În cele din urmă, pacienţii care sunt buni candidaţi pentru valvuloplastia mitrală percutanată cu balon (PBMV) pot evita intervenţia chirurgicală, cel puţin pe termen mediu. Indicaţiile acceptate în prezent pentru intervenţie chirurgicală includ SM simptomatică moderată până la severă atunci când PBMV este fie indisponibilă, fie contraindicată (tromb, RM semnificativ, morfologie nefavorabilă). Pacienţii uşor simptomatici cu hipertensiune pulmonară severă trebuie, de asemenea, luaţi în considerare pentru intervenţie chirurgicală înainte de debutul insuficienţei cardiace drepte.

Repararea valvei mitrale

Principii

Tehnicile de reparare a valvei mitrale se bazează pe anumite principii fundamentale dezvoltate de Carpentier şi alţii în ultimii 35 de ani. Ei pornesc de la ideea că, în teorie, orice valvă regurgitantă cu ţesut foliar adecvat, flexibil, necalcificat poate fi reparată atâta timp cât se aplică o abordare sistematică, bazată pe principiile fiziopatologice descrise mai devreme. Probabilitatea unei reparaţii reuşite depinde de experienţa chirurgului şi de complexitatea reparării, care, la rândul său, depinde de etiologia, tipul de disfuncţie şi distribuţia leziunilor între diferitele componente anatomice ale valvei (foliole, inel şi aparat subvalvular). Complexitatea poate varia de la o simplă anuloplastie până la o reparaţie complicată a valvei Barlow care implică intervenţii la mai multe segmente de foişoare. Deşi poate varia de la pacient la pacient, în general, patologia valvulară anterioară este mai dificil de reparat decât patologia valvei posterioare, iar valvele reumatice sunt mai dificile decât valvele degenerative.

Primul pas în orice reparaţie este analiza precisă, sistematică a valvei, iniţial prin TEE şi apoi prin evaluare directă (vezi Fig. 47-7B). Scopul central este de a determina tipul de disfuncţie a fiecăruia dintre cele opt segmente de prospect (A1-A3, P1-P3, Ac şi Pc). Acest lucru se face prin tragerea în sus a marginilor libere ale segmentului de folie folosind un cârlig şi determinând dacă mişcarea foliei este normală (tip I), excesivă (tip II) sau restricţionată (tip III). Inelul este evaluat separat, remarcându-se dimensiunea şi simetria acestuia, precum şi orice calcificare. Odată ce analiza supapei este finalizată, se stabileşte planul operativ. Tehnicile specifice utilizate depind de tipul de disfuncţie şi sunt descrise după cum urmează.

Anuloplastie

Implantarea unui inel de anuloplastie protetică este o parte esenţială a aproape tuturor reparaţiilor valvei mitrale. Excepţiile includ pacientul ocazional cu endocardită care implică doar corpul unui prospect. Tehnicile de anuloplastie neprotetică folosind sutură sau pericard nu au un rol în repararea modernă a valvei mitrale deoarece rezultatele acestor tehnici sunt mult sub cele ale inelelor protetice.

Scopul principal al anuloplastiei este de a restabili dimensiunile inelare, aducând foliolele împreună şi permiţând o suprafaţă largă de coaptare - un element critic pentru o reparaţie durabilă. De asemenea, stabilizează inelul, eliminând stresul liniilor de sutură. Un inel de anuloplastie este de obicei construit dintr-un material de miez (silicon, metal) care determină rigiditatea acestuia (flexibil, semirigid, rigid) învelit într-un material de pânză (Dacron, poliester) prin care sunt plasate suturile. Inelele de anuloplastie vin în numeroase dimensiuni, forme (bandă parţială, inel complet) şi rigiditate, dar pot fi clasificate în linii mari ca remodelare sau neremodelare.

O anuloplastie de remodelare caută să restabilească dimensiunea şi forma fiziologică („D", „rinichi") a inelului, în contrast cu o anuloplastie restrictivă, fără remodelare, care doar scade circumferinţa totală a inelului. Mulţi chirurgi, în special cei care subscriu la principiile carpentieriene de reparare a valvei, consideră că o anuloplastie completă de remodelare (de exemplu, Carpentier-Edwards Physio) ar trebui efectuată în toate reparaţiile pentru a asigura un rezultat durabil pe termen lung. Alţii preferă inelele flexibile parţiale sau complete (de exemplu, Cosgrove-Edwards Band). Majoritatea chirurgilor, totuşi, recunosc acum că o anuloplastie de remodelare este superioară la pacienţii cu RM de tip IIIB secundar bolii ischemice sau cardiomiopatiei dilatative. Mărimea inelului de anuloplastie este determinată de înălţimea foliei anterioare şi de distanţa intercomisurală (sau intertrigonală). Pacienţii cu boală degenerativă şi disfuncţie de tip II vor primi în mod obişnuit un inel în intervalul de 32 până la 40 mm, în timp ce cei cu disfuncţie de tip IIIB din boală ischemică sau cardiomiopatie vor primi inele mult mai mici, în intervalul 24 până la 30 mm.

Calcificarea inelară mitrală (MAC) nu este o constatare rar întâlnită la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de valvă mitrală, în special la pacienţii vârstnici şi cei cu boală coronariană. MAC ridică provocări serioase pentru chirurg atât în ceea ce priveşte repararea valvei mitrale, cât şi înlocuirea acesteia. Poate interfera cu aşezarea inelului de anuloplastie, poate restricţiona şi distorsiona ţesutul foliar şi, în cazuri severe, se poate extinde adânc în muşchiul ventricular subanular. În mod ideal, toate calcifările inelare sunt îndepărtate, în bloc, înainte de reconstrucţie şi implantare a inelului. Acest lucru este de obicei simplu pentru nodulii superficiali discreti din anulul posterior, dar devine progresiv mai dificil dacă implică comisurile şi este mai difuz şi profund. Carpentier a arătat că excizia completă în bloc chiar şi masivă a MAC, cu reconstrucţia ulterioară a joncţiunii atrioventriculare, poate fi efectuată în siguranţă. Mulţi chirurgi, totuşi, rămân atenţi la această abordare de teamă că va duce la ruptură atrioventriculară, o complicaţie de temut, care este de obicei fatală.

Tehnici de reparare a prolapsului de prospect (Tipul II)

Prolapsul foliarului poate fi corectat printr-una dintre mai multe abordări care implică foişoarele şi aparatul subvalvular. Tehnica specifică depinde de segmentul prolaps specific mai mult decât de leziunea propriu-zisă (ruptura coardei sau alungirea coardei). Scopul final este de a lăsa o cantitate adecvată de pliante mobile, bine susţinute, pentru a participa la coaptare.

Prolapsul foliarului posterior este de obicei tratat prin rezecţia segmentului prolaps şi reaproximarea segmentelor neprolapsante (vezi Fig. 47-7B). Aceasta implică cel mai frecvent o rezecţie cuadrangulară a unui segment P2 prolapsat. Dacă rezecţia este relativ mică, spaţiul inelar poate fi simplu replicat şi marginile tăiate reaproximate. De obicei, totuşi, se recomandă o valvuloplastie glisantă. Aici, segmentele P1 şi P3 rămase sunt desprinse parţial de inel şi apoi reataşate, întinzându-le peste golul inelar, care poate fi micşorat cu aşa-numitele suturi de compresie. Tehnica valvuloplastiei glisante are două avantaje. Se evită necesitatea plierii unui spaţiu inelar mare, care poate duce la îndoirea arterei circumflexe. În timpul procesului de detaşare şi reataşare a segmentelor rămase, chirurgul poate scădea înălţimea foiţei posterioare. Lăsate singure, foile posterioare excesiv de înalte observate la pacienţii cu boala Barlow pot duce la o mişcare anterioară sistolica (SAM) în care foiţa anterioară este împinsă în tractul de ieşire VS, cauzând obstrucţie.

Prolapsul foliar anterior poate fi corectat prin rezecţia segmentului prolaps sau restabilirea suportului subvalvular al acestuia. Rezecţiile triunghiulare cu reaproximarea directă a marginilor tăiate pot corecta zone mici de prolaps, mai ales când există ţesut redundant, cum ar fi în boala Barlow. Cu toate acestea, există o limită a cât de mult ţesut foliar anterior poate fi rezecat înainte ca ţesutul rămas să fie inadecvat pentru coaptare. Dacă ţesutul redundant nu este prezent sau există zone mari de prolaps, suportul subvalvular pentru aceste zone trebuie restabilit. Transferul cordal implică desprinderea coardelor secundare normale ataşate de corpul foiţei anterioare şi reataşarea lor de marginea segmentelor prolapsate. Odată cu transpunerea cordală, coardele sunt detaşate, împreună cu unele ţesuturi foliare, dintr-o porţiune normală a foliolei posterioare, apoi răsturnate anterior şi reataşate de segmentul prolaps, după care se închide în primul rând golul din foliola posterioară. În cele din urmă, dacă nu sunt disponibile acorduri bune, poate fi efectuată o cordoplastie artificială. Noile coarde se creează folosind suturi Gortex fixate de muşchiul papilar şi segmentul foliar prolaps. Tehnicile de scurtare a coardelor, în care lungimea coardei alungite este redusă prin îngroparea excesului în muşchiul papilar, au fost abandonate când studiile retrospective au arătat că sunt mai puţin durabile.

Corectarea prolapsului comisural poate fi deosebit de dificilă din punct de vedere tehnic. Se pot aplica tehnici de valvuloplastie de glisare similare cu cele utilizate pe foiţa posterioară, dar trebuie avut grijă pentru a evita deformarea valvei. Sprijinul cordal la comisura prolapsantă poate fi, de asemenea, stabilit folosind aceleaşi tehnici ca şi în foiţa anterioară.

Tehnici de pliante restricţionate (Tipul III)

La pacienţii cu disfuncţie de tip IIIA, de obicei din boală reumatică, mişcarea foliolelor restricţionată rezultă atunci când procesul fibrotic duce la îngroşarea şi fuziunea structurilor subvalvulare şi la îngroşarea şi retracţia foliolelor, în special a foliolelor posterioare. Atâta timp cât este disponibil ţesut foliar adecvat, flexibil, repararea valvei poate fi efectuată cu succes cu rezultate bune pe termen lung, dar acest tip de reparaţie nu este practicat pe scară largă în afara centrelor majore de reparare a valvei. Mobilizarea foliarelor se realizează prin rezecţia cordelor secundare şi despicarea sau fenestrarea cordelor marginale fuzionate. Mărirea foiţei, în mod obişnuit la nivelul foiţei posterioare,

poate fi realizată prin detaşarea inelului foliei şi suturarea unui plasture de pericard autolog fixat cu glutaraldehidă. Pacienţii cu SM reumatică, pură sau în combinaţie cu MR, sunt trataţi cu comisurotomie deschisă. Comisurile fuzionate sunt divizate brusc la câţiva milimetri de inel, iar coardele fuzionate asociate sunt divizate în muşchii papilari sau fenestrate.

Pacienţii cu disfuncţie de tip IIIB, care rezultă din cardiopatie ischemică sau cardiomiopatie dilatativă, au foliole structural normale care sunt restricţionate ca urmare a deplasării papilare din dilataţia ventriculară şi anomaliile de mişcare regională a peretelui. Pentru a restabili o suprafaţă adecvată de coaptare, pliantele restricţionate trebuie aduse una spre alta. Dimensiunea anteroposterioră finală a valvei trebuie să fie mai mică decât dimensiunea iniţială, pentru a depăşi faptul că foliolele restricţionate nu se pot ridica în poziţia sistolica normală chiar sub planul inelarului.

Acest lucru poate fi realizat doar cu o anuloplastie de remodelare redusă. Se măsoară distanţa intercomisurală sau intertrigonală şi înălţimea foliei anterioare şi se selectează un inel cu 2 până la 4 mm mai mic pentru a obţine o reducere adecvată. Inelele introduse recent special concepute pentru disfuncţia de tip IIIB — inelul asimetric Carpentier-McCarthy-Adams EtLogix pentru RM ischemic şi inelul Geoform pentru cardiomiopatie (ambele Edwards Lifesciences) — sunt „pre-reduşi". Cu alte cuvinte, ele sunt proiectate pentru a fi mai ghemuit, cu o dimensiune anteroposterioară semnificativ redusă în raport cu dimensiunea intercomisurală, permiţând o bună coaptare a foiţei în timp ce maximizează suprafaţa totală a orificiului.

Deşi doar inserţia unui inel de anuloplastie este suficientă la marea majoritate a pacienţilor supuşi unei reparaţii pentru RM de tip IIIB, ocazional, tehnicile adjuvante pot fi utile.

Rezecţia cordelor secundare, în special la nivelul foliolei anterioare, poate creşte mobilitatea foliolei şi poate corecta deformarea „hochei" observată la pacienţii cu restricţie severă a foliolei. Ocazional, crăpăturile proeminente dintre scoicile foliole posterioare vor fi întinse de restricţia foliolei, iar închiderea acestor despicaturi poate preveni zone mici de MR reziduală. Alte tehnici, cum ar fi relocarea muşchilor papilari şi extensia de plasture a foiţei posterioare, au fost raportate, dar nu sunt utilizate pe scară largă în această afecţiune.

Alte tehnici

Tehnica edge-to-edge sau Alfieri presupune suturarea marginilor libere ale foliolelor anterioare şi posterioare împreună (de obicei la A2-P2), creând o valvă mitrală cu orificiu dublu. Se explorează aplicarea percutanată a acestei tehnici. Tehnica poate corecta prolapsul într-un prospect folosind cordele celuilalt. În acest proces, însă, scade aria orificiului valvei mitrale. Nu sunt disponibile date pe termen lung privind durabilitatea acestui tip de reparaţie.76 Datele timpurii, totuşi, documentează în mod clar rezultate slabe în absenţa unei anuloplastii concomitente77 şi în MR ischemic.78

Înlocuirea valvei mitrale

În ciuda indicaţiilor extinse pentru repararea valvei mitrale, a bazei de dovezi care susţin repararea valvei atunci când este fezabilă şi a disponibilităţii crescute a chirurgilor competenţi în aceste tehnici, majoritatea pacienţilor supuşi intervenţiei chirurgicale a valvei mitrale sunt încă supuşi înlocuirii valvei. Unele dintre aceste înlocuiri de valve sunt efectuate la pacienţii cu valve care nu sunt reparabile, cum ar fi cei cu boală reumatică avansată cu calcifiere, endocardită cu distrugere extinsă a foiţei sau mușchi papilari rupți în urma infarctului miocardic. Cu toate acestea, multe dintre aceste valve înlocuite ar fi putut fi reparate de chirurgi cu experienţă în repararea valvei mitrale. În special, mulți chirurgi sunt rezonabil de confortabil să repare valve cu prolaps izolat de foliole posterioare, dar procedează cu înlocuirea valvei atunci când întâlnesc prolapsul foliolei anterioare. Chirurgii cu experienţă, totuși, pot repara > 90% din valvele degenerative indiferent dacă sunt implicate foliolele anterioare, posterioare sau ambele.

Înlocuirea supapei mitrale care economiseşte acordurile

În primele zile ale înlocuirii valvei mitrale, întreaga valvă, inclusiv foile şi cordele, au fost rezecate înainte de implantarea valvei. La sfârşitul anilor 1970 şi 1980, totuşi, a devenit clar că aparatul subvalvular era o componentă integrală a funcţiei ventriculare globale şi această practică a condus frecvent la scăderea funcţiei VS după înlocuirea valvei. Tehnicile de economisire a acordurilor au fost dezvoltate şi s-au dovedit a fi superioare în ceea ce priveşte conservarea funcţiei VS, precum şi rezultatele timpurii şi târzii.

Folia posterioară este acum aproape întotdeauna lăsată intactă şi replicată în linia posterioară de sutură. Aparatul cordal la foliola anterioară poate fi, de asemenea, conservat prin rezecarea unei porţiuni eliptice a corpului foliolei, împărţirea marginii rămase a foliolei cu cordele ataşate în două şi reataşându-le de inelul anterior. Ocazional, la pacienţii cu fibroză reumatică extinsă, calcifiere sau distrugere endocarditică, poate fi imposibilă conservarea aparatului cordal. În aceste cazuri pot fi folosite coarde artificiale Gortex pentru a restabili continuitatea mușchi-inelară papilară.

Implantarea efectivă a valvei este similară cu o înlocuire protetică a valvei aortice şi poate fi efectuată folosind o varietate de tehnici de sutură (întrerupt versus alergare, pledgeted versus nonpledgeted, everting versus non-inversing). Ca şi în cazul înlocuirii valvei aortice, debridarea completă a calcificării inelare este importantă pentru a preveni scurgerile perivalvulare, deşi acest lucru trebuie făcut cu mare grijă pentru a evita perturbarea atrioventriculară, o complicaţie extrem de letală.

Alegerea protezei

Alegerea protezei valvulare este ceva mai puţin complicată în poziţia mitrală decât în poziţia aortică. De exemplu, opţiunile sunt limitate la valve mecanice sau xenografe stentate (porcine sau pericardice). În plus, deşi durabilitatea bioprotezelor mitrale s-a îmbunătăţit semnificativ, nu este încă suficient de bună pentru a justifica utilizarea de rutină la adulţii de vârstă mijlocie. Pacienţii mai tineri de 65 de ani primesc de obicei valve mecanice, iar cei de 65 de ani şi mai mult primesc valve biologice. Pragul de vârstă poate fi cu siguranţă coborât

în situaţii selectate. Pacienţii cu boală coronariană, funcţie slabă a VS sau comorbidităţi care conduc la scăderea speranţei de viaţă pot fi candidaţi pentru valve biologice. Pacienţii mai tineri care nu pot sau aleg să nu ia warfarină pot primi, de asemenea, o valvă biologică, dar trebuie să înţeleagă că aproape sigur se vor confrunta cu una, dacă nu două, reoperaţii în timpul vieţii. Ori de câte ori este posibil, desigur, o reparaţie a valvei ar fi de preferat la pacienţii de toate grupele de vârstă.

Rezultate

Devreme

Riscul operator al intervenţiei chirurgicale de valvă mitrală variază semnificativ în funcţie de profilul pacientului şi de operaţie. Poate fi de până la 1% pentru pacienţii tineri, sănătoşi, supuşi unei reparaţii elective a valvei mitrale pentru boală degenerativă sau > 50% la un pacient vârstnic bolnav supus unei intervenţii chirurgicale urgente pentru endocardită. Ratele globale de mortalitate operativă pentru repararea şi înlocuirea valvei mitrale izolate sunt de 1,4% şi, respectiv, 6,0% (baza de date STS 2005). Este semnificativ mai mare pentru pacienţii supuşi concomitent CABG - 7,2% pentru reparaţie şi 10,8% pentru înlocuire. Într-un studiu recent de la Northern New England Cardiovascular Disease Study Group, 10 variabile au fost identificate ca predictori independenţi ai mortalităţii în spital: sexul feminin, vârsta înaintată, diabetul, boala coronariană, accidentul cerebrovascular anterior, creatinina crescută, clasa IV NYHA, CHF, acuitatea şi înlocuirea valvei. Enriquez-Sarano şi colegii81 au documentat conservarea îmbunătăţită a funcţiei ventriculare cu repararea valvei mitrale în raport cu înlocuirea.

Incidenţa morbidităţii majore în majoritatea intervenţiilor chirurgicale de valvă mitrală rămâne scăzută. Riscul global de accident vascular cerebral a fost raportat a fi de 2% până la 3%. Infecţiile profunde ale plăgii sternului şi reintervenţiile pentru sângerare apar cu rate similare cu alte intervenţii chirurgicale de valvă, la 2% până la 5%. Chirurgia valvei mitrale este un factor de risc semnificativ pentru fibrilaţia atrială postoperatorie, cu rate globale de aproximativ 50%. Incidenţa blocului cardiac care necesită inserarea permanentă a stimulatorului cardiac este de aproximativ 3%.82

Târziu

Rezultatele tardive ale intervenţiei chirurgicale ale valvei mitrale depind în mare măsură de etiologia de bază a bolii valvei mitrale şi dacă se efectuează repararea sau înlocuirea valvei. Supravieţuirea pe termen lung la pacienţii în general sănătoşi supuşi reparaţiei valvei mitrale pentru boala degenerativă a valvei se apropie de cea a unei populaţii de vârstă egală. Mai multe studii au documentat îmbunătăţirea supravieţuirii pe termen lung cu repararea valvei, cel puţin pentru etiologiile degenerative şi reumatice. Moss şi colab.83 au folosit recent metode de scor al înclinaţiei pentru a arăta o supravieţuire târzie îmbunătăţită (RR = 0,52) cu repararea valvei mitrale în raport cu înlocuirea. Supravieţuirea tardivă este scăzută cu etiologiile ischemice comparativ cu etiologiile nonischemice. Predictorii suplimentari ai supravieţuirii tardive includ funcţia ventriculară, starea

funcţională NYHA, vârsta şi boala coronariană concomitentă. Principalele cauze ale decesului tardiv includ insuficienţa cardiacă, tromboembolismul, accidentul vascular cerebral, endocardita, hemoragia legată de anticoagulare şi infarctul miocardic. Starea funcţională tardivă după intervenţia chirurgicală a valvei mitrale este bună, majoritatea studiilor raportând 90% dintre pacienţi din clasa I-II NYHA.

Durabilitatea reparaţiei valvei mitrale este cea mai direct legată de etiologia bolii. Rezultatele pe termen lung pentru repararea valvelor degenerative sunt excelente (Fig. 47-8). Grupul lui Carpentier şi-a raportat rezultatele pe 20 de ani.84 Rata generală liniarizată a reoperaţiilor a fost de 0,4% pe an. Libertatea de la reoperare a fost de 97% pentru pacienţii cu prolaps izolat al foliolei posterior, în timp ce a fost de 86% şi, respectiv, 83% pentru cei cu prolaps anterior sau biliar. Rezultatele reparaţiei supapelor reumatice, chiar şi la centrele cu experienţă, nu sunt la fel de bune. Grupul lui Carpentier a raportat rate liniarizate de reoperaţie de 1,9% până la 2,7% şi libertatea de reoperare pe 20 de ani de 46% până la 65%, în funcţie de faptul dacă disfuncţia iniţială a fost de tip II (prolaps de foliole) sau de tip III (restricţie de foliole).85

Ca şi în cazul înlocuirii valvei aortice, libertatea pe termen lung de la reoperaţie după înlocuirea valvei mitrale este o funcţie funcţională.

100 -.

90 -

80 -

Reoperatii

Tip II MR n = 152

s ■

2 70- a> ■

cl -

Figura 47-8 Rezultate pe termen lung după intervenţia chirurgicală a valvei mitrale pentru boala degenerativă. A, Libertatea de reoperare după repararea valvei mitrale pentru MR de tip 2, experienţa lui Carpentier.76 B, Supravieţuire pe termen lung după repararea sau înlocuirea valvei mitrale după repararea valvei mitrale (MVP) pentru boala foliei anterioare (AL) şi a valvei posterioare (PL), experienţa Clinicii Mayo. (Din Mohty et al: Circulation 2001;104:I-1).

60 -

p<0,03

Doar prospectul posterior n = 93

Doar foiţa anterioară n = 28

Ambele pliante n = 31

40

15

20

25

O

Timp

251

150

161

103

36

55

5

15

428

88

304

56

106

38

22

15

Repara

MVR

B

ţiunea tipului de proteză şi a vârstei. Deşi degenerarea structurală a supapelor (SVD) a supapelor mecanice din generaţia actuală este extrem de rară, este important să ne amintim că rata de reoperare nu este zero. Ratele liniarizate de reintervenţie pentru endocardita valvei protetice, creşterea excesivă a panusului şi tromboză sunt de aproximativ 1% pe an. Durabilitatea bioprotezelor în poziţia mitrală, deşi se îmbunătăţeşte, nu este la fel de bună ca în poziţia aortică, probabil pentru că bioprotezele sunt expuse la forţe mai mari în timpul sistolei.86,87 Durabilitatea rămâne excelentă la pacienţii vârstnici. Libertatea de zece ani de SVD pentru valva pericardică Carpentier-Edwards a fost de 100% la pacienţii cu vârsta de 70 de ani şi peste. Performanţa la pacienţii mai tineri (60 şi mai tineri) este semnificativ mai slabă, cu 60% până la 80% lipsă de rate de SVD la 8 până la 10 ani,86,88 evidenţiind importanţa realizării ratelor ridicate de reparare a valvei la aceşti pacienţi.

CHIRURGIA VALVULUI TRICUSPID

Prezentare generală

Deoarece majoritatea disfuncţiei valvei tricuspide este rezultatul leziunilor inimii stângi, intervenţia chirurgicală izolată a valvei tricuspide este relativ rară. Cauzele bolii tricuspide izolate care au necesitat corectare chirurgicală au inclus anomalii congenitale (de exemplu, anomalia Ebstein); dilatarea VD de la hipertensiune pulmonară primară; traumatisme (de exemplu, în urma biopsiilor endomiocardice); si endocardita. Majoritatea intervenţiilor chirurgicale ale valvei tricuspide se efectuează împreună cu alte intervenţii chirurgicale ale valvei, de obicei valva mitrală sau înlocuirea. Interesul pentru chirurgia valvei tricuspide a crescut în ultimii ani89,90, iar numărul operaţiilor de valvă tricuspidă din baza de date STS a crescut semnificativ.

Indicatii

Indicaţiile pentru intervenţia chirurgicală a valvei tricuspide variază în funcţie de faptul că boala este primară sau secundară. Datele care susţin aceste indicaţii nu sunt la fel de bine stabilite precum sunt pentru boala valvei aortice şi mitrale. Stenoza tricuspidiană este aproape întotdeauna reumatică şi rareori izolată, prezentând de obicei boală mitrală concomitentă. TR simptomatic sever este considerată o indicaţie de clasă IIA pentru chirurgia izolată a valvei tricuspide. Pragul de corectare a TR la momentul altor intervenţii chirurgicale valvulare a scăzut în ultimii ani. În trecut, chiar şi grade moderate de TR au fost lăsate singure cu presupunerea că corectarea leziunilor din partea stângă ar scădea presiunile arterei pulmonare şi gradul de TR. Date recente, totuşi, sugerează că acest lucru nu are loc în mod fiabil şi majoritatea pacienţilor cu TR moderată vor suferi concomitent anuloplastie tricuspidiană. Un raport recent al lui Dreyfus et al90 a sugerat că numai circumferinţa inelară, chiar şi în absenţa unui TR semnificativ, ar trebui să declanşeze anuloplastia concomitentă.

Tehnici chirurgicale

Abordare

Majoritatea intervenţiilor chirurgicale de valvă tricuspidă au loc în contextul intervenţiei chirurgicale multivalvare şi, prin urmare, se efectuează printr-o sternotomie mediană. Canularea pentru bypass cardiopulmonar este de obicei efectuată în aorta ascendentă şi vena cavă, care sunt ocluzate sub canule pentru a izola atriul drept înainte de atriotomie. Procedura poate fi efectuată în stop cardioplegic complet; în stop fibrilator; sau pe o inimă care bate sub CPB, de obicei în timpul reîncălzirii.

Reparatie supapa

Majoritatea pacienţilor cu TR vor avea disfuncţii de tip I sau IIIB fără patologia prospectului (aşa-numita „TR funcţională") şi pot fi trataţi cu succes numai cu o anuloplastie. Tehnicile de comisuroplastie, cum ar fi bicuspidizarea (obliterarea foliolei posterioare), au fost în mare parte abandonate. Tehnicile de anuloplastie cu sutură, cum ar fi anuloplastia DeVega, au fost populare deoarece pot fi efectuate rapid. Date recente, totuşi, sugerează că o anuloplastie formală cu inel de remodelare protetică este superioară altor tehnici şi ar trebui să fie procedura de elecţie.89

Repararea valvei tricuspide a disfuncţiei de tip II şi IIIA este rar efectuată. Pacienţii cu anomalie Ebstein pot suferi reparaţii cu succes folosind tehnici dezvoltate de Carpentier şi alţii. Cei cu modificări degenerative sau leziuni localizate din traumatism sau endocardită pot fi supuşi rezecţiei şi reconstrucţiei prospectului localizat folosind tehnici analoge cu repararea valvei mitrale.

Înlocuirea supapei

Pacienţii supuşi înlocuirii valvei tricuspide au de obicei leziuni extinse ale foişoarelor (boală reumatică, endocardită, traumatism prin biopsie) sau au eşuat reparaţiile valvulare anterioare. Compensaţiile dintre valvele tisulare şi cele mecanice sunt similare cu valvele din alte poziţii, dar există mai puţine date. În trecut, chirurgii au avut tendinţa de a evita valvele mecanice din cauza rapoartelor privind ratele mari de tromboză secundare vitezelor scăzute de curgere. Datele mai recente cu valvele biliare sunt totuşi semnificativ mai bune.91,92 Deşi ratele degenerescenţei valvei structurale pentru bioprotezele în poziţia tricuspidiană par a fi mai mici decât în poziţia mitrală, incidenţa degenerescării nestructurale, în primul rând formarea panusului, pare a fi mai mare, probabil ca urmare a materialului trombotic organizat. Majoritatea pacienţilor supuşi înlocuirii valvei tricuspide au o speranţă de viaţă limitată ca urmare a vârstei sau a bolii de bază şi, prin urmare, vor primi o bioproteză. Supapele mecanice sunt în general rezervate pacienţilor mai tineri, mai sănătoşi şi celor care au sau necesită o altă supapă mecanică.

Tehnicile de implantare sunt similare cu înlocuirea valvei mitrale. Suturile de-a lungul foiţei septale trebuie luate superficial pentru a evita rănirea sistemului de conducere din

triunghiul Koch. Pacienţii supuşi implantării unei valve mecanice vor avea, de obicei, un cablu de stimulare epicardic permanent plasat în sala de operaţie.

Rezultate

Ratele de mortalitate operatorie în urma intervenţiilor chirurgicale izolate de valvă tricuspidă sunt în general ridicate (10% până la 25%), deoarece mulţi dintre aceşti pacienţi au afecţiuni medicale complexe şi boală cardiacă dreaptă avansată. Datele privind riscul suplimentar de reparare concomitentă a valvei tricuspide la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de valvă mitrală sunt limitate. Rata mortalităţii operatorii pare a fi mai mare, dar se datorează probabil faptului că prezenţa TR este un marker pentru o boală cardiopulmonară mai avansată decât impactul chirurgiei tricuspidiene în sine. Principala morbiditate precoce este blocul cardiac complet care necesită inserarea stimulatorului cardiac.

CONSIDERAŢII SPECIALE

Supapă multiplă

Mulţi pacienţi care se prezintă pentru o intervenţie chirurgicală de valvă cardiacă au disfuncţii valvulare multiple. Ocazional, două sau mai multe disfuncţii valvulare primare coexistă şi sunt ambele de o severitate suficientă pentru a impune o intervenţie chirurgicală (cum ar fi în boala cardiacă reumatică avansată). Cu toate acestea, mai frecvent, atunci când disfuncţiile valvulare coexistă, este de obicei posibil să se identifice o disfuncţie primară (care impune intervenţia chirurgicală) şi disfuncţii secundare (care apar din sau coexistă cu disfuncţia primară). Când disfuncţia primară este a valvei aortice, atunci regurgitarea secundară a valvei atrioventriculare poate fi un rezultat direct al bolii valvei aortice şi s-ar putea rezolva cu corectarea izolată a leziunii aortice. La unii pacienţi, totuşi, procesul secundar nu are legătură sau poate fi atât de avansat încât corectarea chirurgicală a leziunii aortice în sine nu va fi suficientă. Disfuncţia valvei atrioventriculare ca leziune primară nu are ca rezultat boala secundară a valvei aortice - boala valvei aortice în astfel de cazuri este tratată pe propriul merit.

Boala mitrală şi tricuspidiană

Regurgitarea valvei tricuspide coexistă adesea la pacienţii cu boală mitrală care se prezintă la intervenţie chirurgicală. În mod tradiţional, o astfel de regurgitare a fost lăsată necorectată deoarece se presupunea că este „funcţională" şi că corectarea insuficienţei mitrale are ca rezultat rezoluţia insuficienţei tricuspidiene. Cu toate acestea, studii recente au contestat această gândire şi dovezile sugerează că pacienţii rămaşi cu boală tricuspidă necorectată se descurcă mai puţin bine după intervenţie chirurgicală în ceea ce priveşte simptomele pe termen lung şi supravieţuirea. Pacienţii care au iniţial insuficienţă tricuspidiană absentă sau uşoară/moderată în momentul intervenţiei chirurgicale mitrale, de asemenea, dezvoltă o agravare a insuficienţei tricuspidiane în perioada de urmărire. mare pentru reoperaţiile efectuate pentru fixarea insuficienţei tricuspidiene (până la 30%).89

Boala aortică şi mitrală

Pacienţii cu boală valvulară aortică primară vor avea uneori boală mitrală secundară. La pacienţii cu boală reumatică, repararea sau înlocuirea valvei mitrale concomitente este indicată dacă există insuficienţă mitrală moderată sau stenoză. La pacienţii cu SA degenerativă, insuficienţa mitrală secundară nu este neobişnuită, probabil ca urmare a dilataţiei ventriculului stâng şi a suprasolicitarii presiunii. Repararea valvei mitrale este cu siguranţă indicată dacă RM este severă. Cu toate acestea, majoritatea RM uşoară până la moderată este lăsată în pace, deoarece datele pentru intervenţia la acest prag sunt mixte.96-99 În trecut, unii au susţinut că pacienţii supuşi intervenţiilor chirurgicale concomitente ale valvei aortice şi mitrale ar trebui să primească o a doua proteză în loc de repararea valvei mitrale. Având în vedere rezultatele actuale ale reparaţiei valvei mitrale, acest lucru nu pare justificat şi ar trebui depuse toate eforturile pentru a repara valva mitrală în această situaţie. Gillinov şi colab.100 au documentat o supravieţuire îmbunătăţită cu această abordare.

Reoperare

Succesul şi rezultatele îmbunătăţite pe termen lung ale chirurgiei cardiace în anii 1980 şi 1990 au dus la supravieţuirea a milioane de pacienţi din întreaga lume care au suferit o intervenţie chirurgicală cardiacă anterioară. Pe măsură ce aceşti pacienţi îmbătrânesc, o parte va necesita intervenţie chirurgicală reoperatorie a valvei pentru complicaţii legate de valve sau pentru progresia bolii valvulare native.

Chirurgia valvulară în mediul reoperator este mai complexă în comparaţie cu operaţia pentru prima dată, din cauza aderenţelor pericardice, a grefelor de by-pass patentate, a disfuncţiei cardiace adesea avansate cu hipertensiune pulmonară şi a problemelor tehnice legate de reînlocuirea valvelor cardiace. Riscul de mortalitate este mai mare decât pentru prima intervenţie chirurgicală, deşi acest risc a scăzut în ultimii ani, unele centre raportând rate de mortalitate sub 5%.

Indicaţiile pentru intervenţie chirurgicală diferă uşor în cadrul reoperator, deoarece riscul de mortalitate operatorie poate depăşi beneficiile dacă sunt aplicate indicaţii convenţionale (ca pentru prima intervenţie chirurgicală). Considerentul major în decizia de a oferi reoperarea valvei este mai degrabă ameliorarea simptomelor decât prelungirea speranţei de viaţă. În unele cazuri, intervenţia chirurgicală reoperatorie este întreprinsă pentru beneficiul supravieţuirii, cum ar fi la pacienţii tineri cu degenerare structurală a valvei şi la pacienţii la care boala valvulară ar fi altfel fatală (cum ar fi endocardita).

Pacienţii care necesită reoperaţii prezintă provocări chirurgicale unice. Aceşti pacienţi sunt adesea trataţi medical până când boala este avansată, iar intervenţia chirurgicală este efectuată numai atunci când nu există opţiuni nechirurgicale. Ulterior, mulţi pacienţi sunt sever compromisi, debiliţi cu o stare funcţională slabă, au o funcţie slabă a VS sau sunt bătrâni cu comorbidităţi. Aceşti pacienţi trebuie să aibă o analiză preoperatorie detaliată, deoarece chiar şi micile defecţiuni pot precipita o catastrofă majoră. Cateterismul cardiac

este efectuat pentru a delimita anatomia coronariană şi pentru a măsura presiunile pulmonare. CT este utilă în definirea relaţiilor dintre camerele cardiace şi vasele mari cu sternul; uneori reintrarea sternală poate fi considerată atât de periculoasă încât sunt necesare abordări chirurgicale alternative. Evaluarea ecocardiografică amănunţită a tuturor valvelor cardiace este necesară deoarece mulţi pacienţi vor avea disfuncţii valvulare multiple. Detaliile operaţiilor cardiace anterioare sunt obţinute deoarece dificultăţile anterioare, observaţiile sau complicaţiile pot fi relevante pentru procedura planificată. Screening-ul pentru boala vasculară periferică este necesar la pacienţii în vârstă, deoarece poate fi necesară canularea vaselor periferice pentru bypass cardiopulmonar şi ocazional poate salva vieţi.

Principiile reparaţiei sau înlocuirii chirurgicale sunt similare cu cele pentru chirurgia primară a valvei. Atunci când supapele sunt reparabile, acesta rămâne tratamentul de alegere. O reparaţie anterioară eşuată a supapei nu impune înlocuirea supapei dacă supapa este uşor de reparat. Dacă este necesară înlocuirea valvei, atunci alegerea protezei ar trebui să ţină cont de echilibrul dintre riscurile de anticoagulare şi probabilitatea şi riscurile unei alte reoperaţii viitoare (pentru degenerarea valvei biologice). Uneori, chirurgul poate alege să înlocuiască din nou o valvă protetică care funcţionează normal, astfel încât pacientul să poată opri anticoagularea (înlocuirea mecanică cu bioproteze) sau să

evitarea viitoarei degenerescenţe a valvei structurale inevitabile (cum ar fi un pacient cu o valvă porcină funcţională de 10 ani care necesită o altă procedură cardiacă).

Endocardita

Deşi managementul medical rămâne piatra de temelie a terapiei pentru majoritatea endocarditelor bacteriene, chirurgia are un rol critic şi salvator în tratamentul cazurilor complicate. O discuţie detaliată a managementului chirurgical al pacienţilor cu endocardită depăşeşte scopul acestui capitol.

Diagnosticul se bazează de obicei pe leziuni caracteristice observate la ecocardiografie, cu sau fără hemoculturi pozitive (vezi capitolul 44). Ecocardiografia transesofagiană este cea mai sensibilă şi specifică investigaţie pentru definirea leziunilor de endocardită şi se efectuează în majoritatea cazurilor de endocardită pentru a evalua indicaţiile de intervenţie chirurgicală. Odată ce există o indicaţie de intervenţie chirurgicală, operaţia este în general întreprinsă în 24 de ore, deoarece întârzierea este asociată cu o morbiditate şi mortalitate crescute. O excepţie este dacă a existat un accident vascular cerebral embolic, caz în care intervenţia chirurgicală precoce implică un risc mai mare de extindere hemoragică a accidentului vascular cerebral.

Principiile tratamentului chirurgical sunt debridarea tuturor ţesuturilor infectate, drenarea abceselor şi corectarea disfuncţiei hemodinamice. După debridare, inelul valvei (dacă este afectat) este reconstruit şi supapa este reparată atunci când este fezabil sau înlocuită. Abcesele rădăcinii aortice vor necesita de obicei înlocuirea rădăcinii. Alegerea protezei valvulare depinde de obicei de preferinţa chirurgului. Alogrefele şi autogrefele sunt mai

rezistente la infecţie, dar cu debridarea completă şi continuarea terapiei cu antibiotice, reinfectia valvei nou implantate este mai puţin frecventă, indiferent de tipul de proteză utilizat.

Boala cardiacă ischemică

Bolile cardiace ischemice şi valvulare coexistă frecvent, ceea ce face ca luarea deciziilor chirurgicale şi managementul să fie mai complexe. Deşi un pacient cu boală avansată poate prezenta cu siguranţă atât ischemie, cât şi insuficienţă cardiacă congestivă, la majoritatea pacienţilor o boală va domina prezentarea, iar cealaltă este mai accidentală. Managementul depinde de boala care domină tabloul clinic.

Boala coronariană accidentală în valvă

Pacienţi cu intervenţii chirurgicale

Pacienţii cu factori de risc pentru boala coronariană (inclusiv vârsta) care necesită intervenţie chirurgicală valvulară sunt supuşi, în general, angiografie de screening preoperatorie. Prezenţa bolii coronariene concomitente reduce supravieţuirea după intervenţia chirurgicală a valvei cardiace.101 În plus, prezenţa bolii coronariene poate duce la distribuţia neregulată a soluţiei cardioplegice, complicând conservarea miocardică. Regiunea subendocardică este cea mai vulnerabilă la protecţia slabă şi leziunile ischemice intraoperatorii în prezenţa bolii coronariene, în special în cazul hipertrofiei VS. La pacienţii cu funcţie ventriculară precară, boala coronariană incidentală poate contribui la funcţionarea precară a ventriculară – RMN-ul este util în acest context pentru a identifica miocardul ischemic sau infarctat şi pentru a defini utilitatea potenţială a bypass-ului.

Majoritatea chirurgilor ar efectua bypass coronarian concomitent în momentul intervenţiei chirurgicale a valvei cardiace atunci când există leziuni coronariene critice (>70% stenoză într-o arteră coronară proximală sau >50% în artera coronară principală stângă). Chirurgia constă în mod clasic într-o grefă de arteră mamară internă pe artera descendentă anterioară stângă şi conducte venoase pentru alte vase. Deşi intervenţia chirurgicală concomitentă de bypass coronarian este asociată cu o mortalitate perioperatorie mai mare în comparaţie cu chirurgia valvulară izolată, nu există dovezi că aceasta este legată de procedura chirurgicală suplimentară în sine. Mortalitatea mai mare este probabil o reflectare a riscului crescut de intervenţie chirurgicală de valvă atunci când există o boală cardiacă ischemică concomitentă. Dacă leziunile coronariene critice nu sunt ocolite, pacientul prezintă un risc mai mare de infarct miocardic perioperator.

Procedurile în etape cu revascularizare coronariană percutanată (PCI) urmată de chirurgie valvulară reprezintă o strategie alternativă pentru tratarea bolii coronariene concomitente. Revascularizarea înainte de intervenţie chirurgicală permite o operaţie rapidă a valvei cu timpi de bypass ischemic şi cardiopulmonar mai scurti. Momentul PCI în raport cu chirurgia valvulară şi managementul terapiei antiplachetare sunt consideraţii importante cu această abordare.

Boala valvulară accidentală la nivelul coronarian

Pacienţi cu intervenţii chirurgicale

Utilizarea pe scară largă a ecocardiografiei în evaluarea bolilor cardiovasculare a condus la un diagnostic crescut de patologie valvulară incidentală la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale pe inimă nonvalvulară, în special intervenţii chirurgicale coronariene. Dacă boala valvulară este cu adevărat incidentală, atunci pacienţii sunt asimptomatici prin definiţie. Indicaţiile pentru intervenţia chirurgicală valvulară la orice pacient asimptomatic cu valvă (vezi discuţia anterioară) se aplică şi la pacientul cu bypass coronarian. De exemplu, SA severă şi insuficienţa mitrală severă vor necesita o corecţie chirurgicală.

Pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass coronarian şi care au leziuni valvulare care nu justifică o intervenţie chirurgicală pe merit propriu reprezintă o dilemă de diagnostic. Acestea includ pacienţi cu grade moderate de regurgitare valvulară sau stenoză. La aceşti pacienţi trebuie făcut un echilibru între riscurile intervenţiei chirurgicale valvulare concomitente şi rata anticipată de progresie a bolii în cazul în care valva ar fi lăsată netratată şi probabilitatea şi implicaţiile unei reintervenţii viitoare. Boala netratată poate evolua astfel încât pacientul necesită o reoperaţie viitoare cu risc mai mare. Un alt aspect important este dacă supapa este reparabilă sau dacă necesită înlocuire. Pragul de intervenţie poate fi mai scăzut la pacienţii cu valve reparabile, dar atunci când o valvă cu disfuncţie moderată este ireparabilă, deciziile de înlocuire a valvei trebuie luate cu seriozitate, deoarece o valvă nativă moderat bolnavă este înlocuită cu o valvă protetică, care prezintă riscul de apariţie a bolii legate de proteză. Vârsta joacă, de asemenea, un rol – pacienţii mai tineri sunt, în general, trataţi mai agresiv, cu leziuni moderate adesea ignorate la pacienţii vârstnici.

Stenoza aortică la pacienţii cu bypass coronarian

SA este boala valvulară incidentală cel mai frecvent diagnosticată. Pacienţii vârstnici supuşi by-passului coronarian prezintă, nu de puţine ori, SA uşoară până la moderată. Revizuirea literaturii arată că gradientul SA progresează cu o rată de 5 până la 10 mm Hg pe an, iar aria valvei scade cu aproximativ 0,1 cm2 pe an.39 Prin urmare, pacienţilor tineri şi pacienţilor vârstnici care au o speranţă de viaţă mai mare de 5 ani ar trebui să li se ofere înlocuire concomitentă a valvei aortice pentru stenoză moderată, deoarece este probabilă viitoare SA simptomatică36.

În timp ce înlocuirea concomitentă a valvei aortice în această situaţie nu creşte substanţial mortalitatea, intervenţia chirurgicală reoperatorie pentru înlocuirea valvei aortice în prezenţa grefelor coronariene patentate a comportat în mod tradiţional un risc semnificativ. Observarea calcificării valvulare semnificative sau a mişcării valvulare sever restricţionate pe TEE este, de asemenea, un indicator al bolii agresive şi necesită înlocuirea concomitentă a valvei. SA uşoară (gradient < 25 mm Hg) nu necesită tratament.

Regurgitarea mitrală la pacienţii cu bypass coronarian

Deşi RM degenerativă sau reumatică nebănuită poate fi observată ocazional la pacienţii supuşi CABG, la marea majoritate a pacienţilor cu RM la momentul CABG etiologia de bază va fi ischemică. Înţelegerea noastră despre RM ischemic s-a îmbunătăţit dramatic în ultimul deceniu. Mecanismul este complex, dar rezultă în mod fundamental din deplasarea muşchilor papilari care are ca rezultat legarea foilor şi mişcarea foliei restricţionate (disfuncţie de tip IIIB).

RM ischemic sever a fost întotdeauna considerată o indicaţie pentru intervenţia chirurgicală concomitentă a valvei mitrale. Managementul RM ischemic moderat a fost însă mai controversat. Datele de la începutul anilor 1990 au sugerat că RM ischemic moderat ar putea fi ignorat la momentul CABG.102 Date mai recente, totuşi, susţin în mare măsură repararea valvulară concomitentă pentru RM ischemic moderat (3+) la majoritatea pacienţilor. Grupul nostru a arătat că CABG singur nu corectează în mod fiabil RM moderat, 90% dintre pacienţi rămânând cu 2+ MR sau mai mare (Fig. 47-9A).103 Acest studiu şi alte studii au documentat, de asemenea, o degradare marcată intraoperatorie a RM ischemică. Decizia de a interveni trebuie deci să se bazeze pe un ecou transtoracic preoperator. De asemenea, am arătat că anuloplastia mitrală concomitentă poate fi efectuată cu un risc operator < 4%.104 Pacienţii cu RM 2-3+ sunt deosebit de provocatori, mai ales dacă sunt vârstnici şi prezintă comorbidităţi care cresc riscul intervenţiei chirurgicale concomitente a valvei mitrale. Luarea în considerare a factorilor care indică RM ischemică este cronică şi semnificativă fiziologic, cum ar fi funcţia ventriculară, fibrilaţia atrială, dilataţia atrială stângă şi testarea provocatoare intraoperatorie este importantă şi poate fi utilă în cazuri echivoce (vezi Fig. 47-9B).105

Fibrilaţia atrială

Tratamentul chirurgical al fibrilaţiei atriale se bazează pe operaţia Maze, care a fost dezvoltată de Cox în anii 1980.106 Operaţia este raportată a fi eficientă în vindecarea fibrilaţiei atriale la 80% până la 90% dintre pacienţi şi implică efectuarea de incizii înconjurate în jurul fluxurilor atriale venoase pentru a opri propagarea acestor impulsuri atriale anormale (capitolul)2 (de obicei originate). Procedura clasică Maze presupunea însă realizarea unei reţele complexe de incizii atriale, care prelungeau operaţia şi erau asociate cu o morbiditate crescută; din acest motiv, operaţia Maze, în ciuda eficienţei sale, nu a fost adoptată pe scară largă de către chirurgi.

Testare intraoperatorie provocatoare cu ghidare TEE

B

Figura 47-9 Insuficienţă mitrală ischemică la momentul CABG. A, Date care arată că CABG singur nu corectează RM ischemic moderat şi TEE intraoperator degradează RM ischemic. Toţi pacienţii au avut 3+ RM preoperator şi au fost supuşi numai CABG.103 B, Luarea deciziilor în RM ischemic la momentul CABG.105

O renaştere recentă a interesului pentru chirurgia fibrilaţiei atriale a avut loc, totuşi, din cauza disponibilităţii tehnologiei care permite chirurgilor să efectueze cu uşurinţă ablaţia în jurul venelor pulmonare, fără complexitatea şi morbiditatea adăugată asociate cu operaţia originală de „tăiere şi coasere". Cu mai multe surse de energie disponibile comercial (de exemplu, radiofrecvenţă, crioterapie, laser, cuptor cu microunde, ultrasunete) şi dispozitive, chirurgul poate crea leziuni transmurale în atrii fără a face incizii chirurgicale. Aceste leziuni transmurale s-au dovedit a fi la fel de eficiente ca leziunile originale „tăiate şi coase". Deşi se pune accentul în primul rând pe izolarea venelor pulmonare, chirurgul poate crea, de asemenea, leziuni suplimentare atriale stângi şi drepte pentru a imita o operaţie completă Maze (care poate îmbunătăţi eficacitatea în comparaţie cu izolarea venelor pulmonare numai). Folosind sondele şi clemele disponibile comercial, ablaţia pentru fibrilaţia atrială poate fi efectuată epicardic înainte ca chirurgul să înceapă bypass-ul cardiopulmonar sau endocardic cu atriul.

deschis pentru repararea mitrală. Dispozitivele moderne sunt relativ simplu de aplicat, nu necesită multă abilitate chirurgicală specializată şi nu prelungesc în mod nejustificat operaţia. Chirurgia concomitentă de fibrilaţie atrială este acum standardul de îngrijire pentru pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale de valvă cardiacă care au antecedente de fibrilaţie atrială. Apendicele atriului stâng este adesea excizat sau cusut în timpul intervenţiei chirurgicale a valvei mitrale.

Referinţe

Gott VL, Alejo DE, Cameron DE: Valve mecanice cardiace: 50 de ani de evoluţie. Ann Thorac Surg 2003;76(6):S2230-9.

Edmunds LH Jr: Evoluţia valvelor cardiace protetice. Am Heart J 2001;141(5):849-55.

Starr A, Edwards ML: Înlocuirea mitrală: experienţă clinică cu o proteză cu valvă bilă. Ann Surg 1961;154:726-40.

Carpentier A: Chirurgia valvulară cardiacă - „Corectia franceză". J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:323-37.

Carpentier A, Deloche A, Dauptain J, et al: O nouă operaţie reconstructivă pentru corectarea insuficienţei mitrale şi tricuspidiene.

J Thorac Cardiovasc Surg 1971;61:1-13.

Savage EB, Ferguson TB Jr, DiSesa VJ: Utilizarea reparaţiei valvei mitrale: Analiza experienţei contemporane din Statele Unite ale Americii, raportată la Baza Naţională de Date Cardiologice a Societăţii Chirurgilor Toracici. Ann Thorac Surg 2003;75:820-5.

Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienţilor cu boală valvulară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienţilor cu Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol noiembrie 1998; 32:1486-1588.

Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M şi colab: Embolism cerebral silenţios şi aparent după cateterizarea retrogradă a valvei aortice în stenoza valvulară: un studiu prospectiv, randomizat. Lancet 2003;361:1241-6.

8a. Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A şi colab.: Chirurgie valvulară mitrală cu risc ridicat: optimizare hemodinamică perioperatorie cu nesiritide (BNP). Ann Thorac Surg 2005;80:502-6.

Aris A, Camara ML, Montiel J, et al: Ministernotomia versus sternotomia mediană pentru înlocuirea valvei aortice: un studiu prospectiv, randomizat. Ann Thorac Surg 1999;67:1583-7; discuţie 1587-8.

Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, et al: Ministrenotomia îmbunătăţeşte rezultatul postoperator în operaţia valvei aortice? Un studiu prospectiv randomizat. Ann Thorac Surg 2002;73: 460-5; discuţia 465-6.

Dogan S, Dzemali O, Wimmer-Greinecker G şi colab.: înlocuirea valvei aortice minim invazive versus convenţionale: un studiu prospectiv randomizat. J Heart Valve Dis 2003;12:76-80.

Sharony R, Grossi EA, Saunders PC şi colab: Analiza scorului de înclinaţie a unei experienţe de şase ani cu înlocuirea valvei aortice izolate minim invazive. J Heart Valve Dis 2004; 13:887-93.

Sharony R, Grossi EA, Saunders PC şi colab: Chirurgia valvei aortice minim invazive la vârstnici: un studiu caz-control. Circulation 2003;108(Suppl 1):II43-7.

Szwerc MF, Benckart DH, Wiechmann RJ şi colab.: Sternotomie parţială versus totală pentru înlocuirea valvei aortice. Ann Thorac Surg 1999;68:2209-13.

14a. Nifong LW, Chitwood WR, Pappas PS şi colab.: Chirurgie robotică a valvei mitrale: un studiu multicentric din Statele Unite. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:1395-404.

14b. Casselman FP, Van Slycke S, Wellens F, et al: Chirurgia valvei mitrale poate fi acum efectuată de rutină endoscopic. Circulation 2003;108(Suppl 1):II48-54.

Kaempchen S, Guenther T, Toschke M, şi colab.: Evaluarea beneficiului protezelor de valvă biologică: incidenţa cumulativă (actuală) vs. analiză Kaplan-Meier (actuarial). Eur J Cardiothorac Surg 2003;23:710-13; discuţie 713-14.

Grunkemeier GL, Anderson RP, Miller DC şi colab.: Analiza legată de timp a complicaţiilor nonfatale ale valvei cardiace: Incidenţa cumulativă (reală) versus Kaplan-Meier (actuarial). Circulation 1997;96(9 Suppl):II70-74; discuţia II74-75.

Grunkemeier GL, Wu Y: „Ratele noastre de complicaţii sunt mai mici decât ale lor": Critica statistică a comparaţiilor valvelor cardiace. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:290-300.

Attila V, Heikkinen J, Biancari F şi colab: Un studiu comparativ retrospectiv al înlocuirii valvei aortice cu proteze medicale St. Jude şi Medtronic Hall: un studiu de urmărire pe 20 de ani. Scand Cardiovasc J 2002;36:53-9.

Masters RG, Helou J, Pipe AL şi colab.: Rezultate clinice comparative cu valvele cardiace mecanice St. Jude Medical, Medtronic Hall şi CarboMedics. J Heart Valve Dis 2001;10:403-9.

Fiore AC, Barner HB, Swartz MT şi colab: Înlocuirea valvei mitrale: studiu randomizat cu protezele St. Jude şi Medtronic Hall. Ann Thorac Surg 1998;66:707-12; discuţie 712-3.

Borger MA, Carson SM, Ivanov J, şi colab.: Valvele aortice fără stent sunt hemodinamic superioare valvelor stentate în timpul urmăririi la mijlocul termenului: un studiu retrospectiv amplu. Ann Thorac Surg 2005;80:2180-5.

Walther T, Falk V, Langebartels G, et al: Regresia hipertrofiei ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice fără stent versus convenționale. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999;11:18-21.

O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, et al: The homogref aortic valve: A 29-year, 99,3% follow up of 1022 valve replacements. J Heart Valve Dis 2001;10:334-44; discuţie 335.

Ali M, Iung B, Lansac E, et al: Homograft replacement of the mitral valve: opt-year results. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128:529-34.

McKeown PP, Gutterman D: Rezumat: Ghidurile Colegiului American al Medicilor în Piept pentru prevenirea şi gestionarea fibrilaţiei atriale postoperatorii după intervenţia chirurgicală cardiacă. Chest 2005;128(2 Suppl):1S-5S.

Hogue CW Jr, Creswell LL, Gutterman DD şi colab.: Epidemiologie, mecanisme şi riscuri: linii directoare ale Colegiului American al Medicilor în Piept pentru prevenirea şi gestionarea fibrilaţiei atriale postoperatorii după intervenţia chirurgicală cardiacă. Chest 2005;128(2 Suppl):9S-16S.

Podgoreanu MV, Mathew JP: Profilaxia împotriva fibrilaţiei atriale postoperatorii: Progresul actual şi direcţiile viitoare. JAMA 2005;294:3140-2.

Onalan O, Lashevsky I, Crystal E: Profilaxia şi managementul fibrilaţiei atriale postoperatorii. Curr Cardiol Rep 2005;7:382-90.

Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al: Este necesară anticoagularea precoce cu warfarină după înlocuirea valvei aortice bioprotetice? J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129:1024-31.

di Marco F, Meneghetti G, Gerosa G: Anticoagularea precoce după înlocuirea valvei aortice cu bioproteze: este timpul să o abandonăm? J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:1482-3.

Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, et al: Anticoagularea este inutilă după înlocuirea biologică a valvei aortice. Circulaţie 10;98(19 Suppl):II95-8; discuţia II98-9.

Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P şi colab.: Bioproteză aortică fără anticoagulare precoce - risc de tromboembolism. Thorac Cardiovasc Surg 1995;43:212-14.

Gherli T, Colli A, Nicolini F: Incidenţa anticoagulării la pacienţii cu bioproteze. J Heart Valve Dis 2004;13 (Suppl 1):S88-89.

Bridges CR, Edwards FH, Peterson ED şi colab.: Chirurgie cardiacă la nonagenari şi centenari. J Am Coll Surg 2003;197: 347-56; discuţia 347-56.

Pereira JJ, Balaban K, Lauer MS şi colab: Înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu stenoză aortică uşoară sau moderată şi chirurgie de bypass coronarian. Am J Med 2005;118:735-42.

Gillinov AM, Garcia MJ: Când este indicată înlocuirea concomitentă a valvei aortice la pacienţii cu stenoză uşoară până la moderată supuşi revascularizării coronariene? Curr Cardiol Rep 2005;7:101-4.

Smith WT, Ferguson TB Jr, Ryan T şi colab.: Ar trebui ca pacienţii care au intervenit chirurgical de bypass coronarian cu stenoză aortică uşoară sau moderată să fie supuşi înlocuirii concomitente a valvei aortice? O abordare de analiză a deciziei a dilemei chirurgicale. J Am Coll Cardiol 2004;44:1241-7.

Karagounis A, Valencia O, Chandrasekaran V, şi colab.: Managementul pacienţilor supuşi unei intervenţii chirurgicale de bypass aortic coronarian cu stenoză aortică uşoară până la moderată. J Heart Valve Dis 2004; 13:369-73.

Filsoufi F, Aklog L, Adams DH şi colab.: Managementul stenozei aortice uşoare până la moderate la momentul grefei bypass-ului coronarian. J Heart Valve Dis 2002;11(Suppl 1):S45-9.

Bach DS, Cartier PC, Kon ND şi colab.: Impactul tehnicii implantului după înlocuirea valvei aortice fără stent freestyle. Ann Thorac Surg 2002;74:1107-13; discuţie 1104-13.

Eriksson MJ, Brodin LA, Dellgren GN şi colab.: Hemodinamica de odihnă şi exerciţiu a unei bioproteze aortice fără stent extins. J Heart Valve Dis 1997;6:653-60.

Bach DS, Kon ND, Dumesnil JG şi colab.: Rezultatul pe zece ani după înlocuirea valvei aortice cu bioproteza fără stent freestyle. Ann Thorac Surg 2005;80:480-6; discuţia 486-7.

Jin XY, Zhang ZM, Gibson DG şi colab: Efectele substitutului valvei asupra modificărilor funcţiei ventriculare stângi şi hipertrofiei după înlocuirea valvei aortice. Ann Thorac Surg 1996;62:683-90.

Walther T, Falk V, Langebartels G şi colab.: Evaluarea prospectiv randomizată a valvelor aortice biologice fără stent versus convenţionale: Impactul asupra regresiei precoce a hipertrofiei ventriculare stângi. Circulation 1999;100(19 Suppl):II6-10.

Westaby S, Horton M, Jin XY şi colab: Avantajul de supravieţuire al bioprotezelor aortice fără stent. Ann Thorac Surg 2000;70: 785-90; discuţie 781-90.

Dellgren G, Feindel CM, Bos J şi colab.: Înlocuirea valvei aortice cu SPV Toronto: rezultate clinice şi hemodinamice pe termen lung. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:698-702.

Knott-Craig CJ, Elkins RC, Santangelo KL şi colab.: Înlocuirea valvei aortice: comparaţie a supravieţuirii târzii între autografe şi homografe. Ann Thorac Surg 2000;69:1327-32.

Stelzer P, Weinrauch S, Tranbaugh RF: Zece ani de experienţă cu procedura Ross modificată. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:1091-100.

Pibarot P, Dumesnil JG: Nepotrivire proteză-pacient: definiţie, impact clinic şi prevenire. Heart 2005;92:1022-9.

Hanayama N, Christakis GT, Mallidi HR şi colab.: determinanţi ai regresiei incomplete a masei ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică. J Card Surg 2005;20: 307-13.

Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, et al: Înlocuirea valvei aortice: este dimensiunea valvei importantă? J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:963-74.

Blackstone EH, Cosgrove DM, Jamieson WR şi colab.: Dimensiunea protezei şi supravieţuirea pe termen lung după înlocuirea valvei aortice.

J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:783-96.

Rao V, Jamieson WR, Ivanov J, et al: Nepotrivirea proteză-pacient afectează supravieţuirea după înlocuirea valvei aortice. Circulation 2000;102(19 Suppl 3):III5-9.

Minakata K, Schaff HV, Zehr KJ, et al: Este repararea regurgitării valvei aortice o alternativă sigură la înlocuirea valvei? J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:645-53.

Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, şi colab.: Durabilitatea pe termen intermediar a reparaţiei valvei aortice bicuspide pentru prospectul prolaps. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15:302-8.

Alsoufi B, Borger MA, Armstrong S, et al: Rezultatele conservării şi reparaţiei valvei pentru insuficienţa valvei aortice bicuspide. J Heart Valve Dis 2005;14:752-8; discuţie 758-9.

Leyh RG, Schmidtke C, Sievers HH, et al: Caracteristicile de deschidere şi închidere ale valvei aortice după diferite tipuri de intervenţii chirurgicale de conservare a valvei. Circulation 1999;100:2153-60.

Sarsam MA, Yacoub M: Remodelarea inelului valvei aortice. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:435-8.

David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al: Operaţii de economisire a valvei aortice la pacienţii cu anevrisme ale rădăcinii aortice

sau aorta ascendentă. Ann Thorac Surg 2002;74:S1758-61; 1792-9.

David TE: Operaţii de economisire a valvei aortice pentru anevrismul rădăcinii aortice. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2001;13:291-6.

Chiappini B, Camurri N, Loforte A şi colab: Rezultatul după înlocuirea valvei aortice la octogenari. Ann Thorac Surg 2004; 78:85-9.

Sundt TM, Bailey MS, Moon MR, et al: Calitatea vieţii după înlocuirea valvei aortice la vârsta de >80 de ani. Circulation 2000;102(19 Suppl 3):III70-4.

Tarantini G, Buja P, Scognamiglio R şi colab.: Înlocuirea valvei aortice în stenoza aortică severă cu disfuncţie ventriculară stângă: determinanţi ai mortalităţii cardiace şi a recuperării funcţiei ventriculare. Eur J Cardiothorac Surg 2003;24:879-85.

Vaquette B, Corbineau H, Laurent M şi colab.: Înlocuirea valvulară la pacienţii cu stenoză aortică critică şi funcţia ventriculară stângă deprimată: predictori ai riscului operator, recuperarea funcţiei ventriculare stângi şi rezultatul pe termen lung. Heart 2005;91: 1324-9.

Sharony R, Grossi EA, Saunders PC şi colab: Înlocuirea valvei aortice la pacienţii cu funcţie ventriculară afectată. Ann Thorac Surg 2003;75:1808-14.

Elahi MM, Osman KA, Bhandari M, et al: Tipul de proteză influenţează incidenţa implantării permanente a stimulatorului cardiac după înlocuirea valvei aortice izolate? Heart Surg Forum 2005;8:E396-E400.

Mensah OW, Friedl A, Jepsen M, şi colab.: Înlocuirea unui anevrism cronic post-traumatic sever al aortei ascendente cu conducte valvulare aortice - reconstrucţia inelului valvei mitrale anterior şi implantarea unui stimulator cardiac secvenţial/biventricular AV. Thorac Cardiovasc Surg 2005;53:223-25.

Cohen G, David TE, Ivanov J şi colab: Impactul vârstei, al bolii coronariene şi al comorbidităţii cardiace asupra supravieţuirii târzii după înlocuirea valvei aortice bioprotetice. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:273-84.

Mistiaen W, Van Cauwelaert P, Muylaert P, et al: Factori de risc şi supravieţuire după înlocuirea valvei aortice la octogenari. J Heart Valve Dis 2004;13:538-44.

Banbury MK, Cosgrove DM III, White JA şi colab.: Efectul vârstei şi mărimii valvei asupra durabilităţii pe termen lung a bioprotezei pericardice aortice Carpentier-Edwards. Ann Thorac Surg 2001;72:753-7.

Banbury MK, Cosgrove DM III, Lytle BW şi colab: Rezultatele pe termen lung ale valvei aortice pericardice Carpentier-Edwards: o urmărire de 12 ani. Ann Thorac Surg 1998;66(6 Suppl): S73-6.

Nowicki ER, Weintraub RW, Birkmeyer NJ şi colab.: Repararea şi înlocuirea supapei mitrale în nordul Noii Anglie. Am Heart J 2003;145:1058-62.

Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D şi colab.: determinanţi cantitativi ai rezultatului insuficienţei mitrale asimptomatice. N Engl J Med 2005;352:875-83.

Bolling SF: Reconstrucţia mitrală în cardiomiopatie. J Heart Valve Dis 2002;11(Suppl 1):S26-31.

Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF şi colab.: Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienţii cu insuficienţă mitrală şi disfuncţie sistolica ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol 2005;45:381-7.

Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, et al: The double-orifice technique in mitral valve repair: A simple solution for complex problems. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:674-81.

Maisano F, Caldarola A, Blasio A şi colab.: Rezultatele la mijlocul reparării valvei mitrale de la margine la margine fără anuloplastie. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1987-97.

Bhudia SK, McCarthy PM, Smedira NG şi colab.: Reparaţie mitrală Edge-to-edge (Alfieri): Rezultate în diverse contexte clinice. Ann Thorac Surg 2004;77:1598-1606.

Nowicki ER, Birkmeyer NJ, Weintraub RW, et al: Predicţia multivariabilă a mortalităţii în spital asociată cu chirurgia valvei aortice şi mitrale în nordul Noii Anglie. Ann Thorac Surg 2004;77:1966-77.

Birkmeyer NJ, Marrin CA, Morton JR, et al: Scăderea mortalităţii pentru chirurgia valvei aortice şi mitrale în nordul Noii Anglie. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Ann Thorac Surg 2000;70:432-7.

Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA şi colab: Repararea valvelor îmbunătăţeşte rezultatul intervenţiei chirurgicale pentru insuficienţa mitrală.

O analiză multivariată. Circulation 1995;91:1022-8.

Meimoun P, Zeghdi R, D'Attelis N, et al: Frecvenţa, predictorii şi consecinţele blocului atrioventricular după repararea valvei mitrale. Am J Cardiol 2002;89:1062-6.

Moss RR, Humphries KH, Gao M, şi colab.: Rezultatul reparaţiei sau înlocuirii valvei mitrale: o comparaţie prin analiza scorului de propensitate. Circulation 2003;108(Suppl 1):II90-7.

Braunberger E, Deloche A, Berrebi A, et al: Rezultate pe termen foarte lung (mai mult de 20 de ani) ale reparaţiei valvei cu tehnicile Carpentier în insuficienţa valvei mitrale nonreumatice. Circulation 2001;104(Suppl 1):I8-11.

Chauvaud S, Fuzellier JF, Berrebi A, et al: Rezultatele pe termen lung (29 ani) ale chirurgiei reconstructive în insuficienţa valvei mitrale reumatice. Circulation 2001;104(12 Suppl 1):I12-15.

Marchand MA, Aupart MR, Norton R, et al: Experienţă de cincisprezece ani cu bioproteza pericardică mitrală Carpentier-Edwards PERIMOUNT. Ann Thorac Surg 2001;71(5 Suppl): S236-9.

Eric Jamieson WR, Marchand MA, Pelletier CL, şi colab.: Deteriorarea valvei structurale în chirurgia de înlocuire mitrală: Comparaţia dintre bioprotezele porcine supra-anulare şi pericardice perimount Carpentier-Edwards. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:297-304.

Pelletier LC: Înlocuirea valvulară cu bioproteze pentru insuficienţa mitrală non-ischemică. Eur Heart J 1991;12(Suppl B):44-7.

McCarthy PM, Bhudia SK, Rajeswaran J, şi colab.: Repararea valvei tricuspide: durabilitate şi factori de risc pentru eşec. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:674-85.

Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, et al: Insuficienţa sau dilataţia tricuspidiană secundară: care ar trebui să fie criteriile pentru repararea chirurgicală? Ann Thorac Surg 2005;79:127-32.

Rizzoli G, Vendramin I, Nesseris G, et al: Proteze biologice sau mecanice în poziţie tricuspidă? O meta-analiză a rezultatelor intra-instituţionale. Ann Thorac Surg 2004;77: 1607-14.

Kaplan M, Kut MS, Demirtas MM, et al: Prosthetic replacement of tricuspid valve: Bioprosthetic or mechanical. Ann Thorac Surg 2002;73:467-73.

Gold JP: Când ar trebui înlocuirea/repararea valvei tricuspidă să însoţească intervenţia chirurgicală a valvei mitrale? Adv Cardiol 2004;41:133-9.

Matsunaga A, Duran CM: Progresia insuficienţei tricuspidiene după insuficienţa mitrală ischemică funcţională reparată. Circulation 2005;112(9 Suppl):I453-7.

Kirali K, Omeroglu SN, Uzun K, et al: Evoluţia insuficienţei tricuspidiene reparate şi nereparate în chirurgia valvei mitrale reumatice fără hipertensiune pulmonară severă. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2004;12:239-45.

Absil B, Dagenais F, Mathieu P şi colab.: Are impact insuficienţa mitrală moderată rezultatul clinic precoce sau mijlociu la pacienţii supuşi înlocuirii valvei aortice izolate pentru stenoza aortică? Eur J Cardiothorac Surg 2003;24:217-22; discuţie 222.

Barreiro CJ, Patel ND, Fitton TP şi colab.: Înlocuirea valvei aortice şi regurgitarea valvei mitrale concomitente la vârstnici: impact asupra supravieţuirii şi rezultatului funcţional. Circulation 2005;112(9 Suppl):I443-7.

Tassan-Mangina S, Metz D, Nazeyllas P, et al: Factori care determină ameliorarea precoce a insuficienţei mitrale după înlocuirea valvei aortice pentru stenoza valvei aortice: un studiu prospectiv transtoracic şi transesofagian. Clin Cardiol 2003;26: 127-31.

Goland S, Loutaty G, Arditi A, et al: Îmbunătăţirea insuficienţei mitrale după înlocuirea valvei aortice. Isr Med Assoc J 2003;5:12-14.

Gillinov AM, Blackstone EH, Cosgrove DM III şi colab.: Repararea valvei mitrale cu înlocuirea valvei aortice este superioară înlocuirii valvei duble. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1372-87.

Jones EL, Weintraub WS, Craver JM şi colab.: Interacţiunea vârstei şi a bolii coronariene după înlocuirea valvei: Implicaţii pentru selecţia valvei. Ann Thorac Surg 1994;58:378-84; discuţia 384-5.

Duarte IG, Shen Y, MacDonald MJ şi colab.: Tratamentul insuficienţei mitrale moderate şi al bolii coronariene prin bypass coronarian: rezultate tardive. Ann Thorac Surg 1999; 68:426-30.

Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, şi colab: Does coronary artery bypass grafting only correct moderate ischemic mitral regurgitation? Circulation 2001;104(12 Suppl 1):I68-75.

Filsoufi F, Aklog L, Byrne JG şi colab: Rezultatele actuale ale grefei combinate de bypass coronarian şi anuloplastiei mitrale la pacienţii cu regurgitare mitrală ischemică moderată. J Heart Valve Dis 2004;13:747-53.

Byrne JG, Aklog L, Adams DH: Evaluarea şi managementul insuficienţei mitrale funcţionale sau ischemice. Lancet 2000; 355:1743-4.

Cox JL, Schuessler RB, Cain ME şi colab.: Chirurgie pentru fibrilaţie atrială. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1989;1:67-73.

Tratamentul manifestărilor cardiovasculare ale HIV

Priscilla Y. Hsue şi David D. Waters

CUPRINS CAPITOLUL

Terapia antiretrovirală 842

Inhibitori de protează 842

Reverse transcriptază analog nucleozidic

Inhibitori 842

Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază 843

Efectele metabolice ale infecţiei cu HIV şi antiretrovirale

Terapia 843

Lipodistrofia şi sindromul metabolic 844

Măsuri surogat ale aterosclerozei în HIV

Pacienţi 845

Infecţia HIV şi infarctul miocardic 845

Caracteristicile clinice ale bolii coronariene la pacienţii cu HIV 845

Tratamentul factorilor de risc coronarian la pacienţii cu HIV 846

Implicarea miocardică în HIV 847

Boala pericardică la pacienţii cu infecţie HIV 848

Hipertensiune pulmonară legată de HIV 848 Rezumat 848

În 2004, se estimează că 40 de milioane de oameni trăiau cu HIV şi 5 milioane de oameni au fost nou infectaţi.1 De la introducerea terapiei antiretrovirale foarte active (HAART) la mijlocul şi sfârşitul anilor 1990, ratele morbidităţii şi mortalităţii asociate HIV au fost reduse dramatic. Numărul de CD4+ sub 100 celule/mm3 a scăzut de la 29,4 la 8,8 la 100 de ani-pacienţi din 1995 până în al doilea trimestru al anului 19972, perioadă de timp care a coincis cu iniţierea inhibitorilor de protează. În mod similar, într-un studiu de cohortă european de 4270 de pacienţi care au avut un număr de CD4+ sub 500 celule/mm3, rata mortalităţii a scăzut de la 23,3 la 4,1 la 100 de pacienţi-an la mijlocul anului 1995 şi la sfârşitul lui 1997 până la începutul lui 1998. infectii2 si corelate cu intensitatea terapiei antiretrovirale.3

Cu toate acestea, cu noile medicamente şi pacienţii care trăiesc mai mult, au apărut un nou set de probleme cardiovasculare, inclusiv ateroscleroza şi anomalii metabolice, cum ar fi hiperlipidemia, hipertensiunea şi hiperglicemia. Aici trecem în revistă diferitele complicaţii cardiovasculare asociate cu HIV şi discutăm despre tratamentul acestora.

TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ

Ghidurile actuale recomandă ca toţi pacienţii cu boală HIV simptomatică şi pacienţii asimptomatici cu < 200 celule CD4/uL să fie plasaţi sub tratament antiretroviral.4 La pacienţii asimptomatici cu > 200 dar < 350 celule CD4/uL, tratamentul antiretroviral ar trebui luat în considerare. (NRTI), inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (NNRTI), inhibitori de protează (IP) şi un inhibitor de fuziune a membranei celulare.

Regimurile inițiale constau de obicei din trei medicamente: două INRT combinate fie cu un INNRT, fie cu un IP.4 Superioritatea diferitelor regimuri de tratament în comparație cu altele este încă în studiu.4

INHIBITORI DE PROTEAZĂ

Inhibitorii de protează sunt cea mai utilizată clasă de agenți antiretrovirali utilizați pentru tratarea HIV și sunt enumerați în Tabelul 48-1 împreună cu interacțiuni importante medicament-medicament și efecte secundare.5 IP-urile sunt, de asemenea, asociate cu o multitudine de reacții adverse, inclusiv tulburări ale metabolismului glucozei și lipidelor, hepatotoxicitate, plângeri gastro-intestinale, disfuncție sexuală și risc crescut de disfuncție sexuală6, simptomatologie și simptome destul de frecvente. determina întreruperea terapiei.7

În plus, deoarece toate IP inhibă metabolismul enzimei citocromului P450 3A4, ei interacționează cu multe medicamente pentru inimă, așa cum se arată în Tabelul 48-1. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză cu combinația dintre un IP și o statină6,8; la un pacient, nelfinavirul și simvastatina au cauzat decesul din cauza rabdomiolizei severe.9 Simvastatina nu trebuie utilizată la pacienții care iau IP, iar doza de atorvastatina trebuie redusă. Deoarece nu este metabolizată de sistemul citocromului P450, pravastatina pare să fie sigură.

INHIBITORI NUCLEOZIDILOR ANALOGICI A TRANSCRIPTAZEI REVERSE

NRTI-urile sunt analogi defectuoși din punct de vedere structural ai nucleotidelor virale și, după ce au fost încorporați în ADN-ul viral, ei termină prematur sinteza catenei virale și inhibă replicarea virală. Spre deosebire de IP, INRT-urile sunt în general bine tolerate și nu inhibă sistemul citocromului P450; cu toate acestea, ei

provoacă toxicitate mitocondrială, care se exprimă clinic ca neuropatie periferică, miopatie, acidoză lactică, steatoză hepatică, pancreatită și lipodistrofie (Tabelul 48-2).10

INHIBITORI NENUCLEOZIDI A TRANSCRIPTAZEI REVERSE

INNRT blochează alungirea ADN-ului prin legarea directă de enzima transcriptază inversă.10,11 Potența antivirală și tolerabilitatea bună a INNRT îi fac o componentă favorită a regimurilor HAART, în special pentru că toxicitatea și rezistența încrucișată virală nu se suprapun cu INRT. Efectele secundare raportate cel mai frecvent sunt erupția cutanată, creșterea enzimelor hepatice și redistribuirea grăsimilor (vezi Tabelul 48-2).10,11

Enfuvirtida este una dintre cele mai noi clase de medicamente antiretrovirale, intitulate inhibitori de fuziune.12 Acest medicament previne modificările conformaționale care sunt necesare pentru fuziunea virionilor cu celulele gazdă. Deoarece acest medicament este costisitor și necesită administrare prin injecție, enfuvirtida este în general rezervată pacienților care au eșuat alte regimuri antiretrovirale.

EFECTE METABOLICE ALE INFECȚIEI HIV ȘI TERAPIEI ANTIRETROVIRALE

Boala HIV şi terapia antiretrovială au fost asociate cu multe efecte metabolice diferite, inclusiv hiperlipidemie, rezistenţă la insulină şi hipertensiune arterială. Cu toate acestea, relaţiile dintre infecţia cu HIV, terapia antiretrovială şi factorii de risc cardiac rămân prost înţelese şi complexe. La pacienţii cu HIV netrataţi, un număr mai scăzut de CD4 este asociat cu un nivel mai scăzut de colesterol total din sânge, HDL-colesterol mai scăzut şi niveluri mai mari de trigliceride.13 Independent de modificările compoziţiei corporale, IP induc hiperlipidemie şi rezistenţă la insulină la pacienţii cu HIV.14 Diferite IP par să aibă efecte diferite asupra metabolismului lipidelor. De exemplu, ritonavirul creşte trigliceridele şi scade uşor HDL-colesterolul, fără niciun efect asupra LDL-colesterolului.15,16 Indinavirul nu are efect asupra lipoproteinelor, dar provoacă rezistenţă la insulină17, în timp ce amprenavirul nu afectează lipoproteinele16. studiile au implicat subiecţi HIV negativi pentru a izola efectele medicamentelor şi au fost de scurtă durată.

Studiul de cohortă multicentric SIDA a inclus pacienţi infectaţi cu HIV trataţi pentru perioade mai lungi de timp; rezultatele acestui studiu ajută la furnizarea unei imagini mai clare a modificărilor lipidelor asociate cu boala HIV şi tratamentul.19 Cincizeci de pacienţi HIV din acest studiu au avut probe de sânge disponibile înainte de a deveni HIV pozitivi, înainte ca HAART să fie iniţiat la o medie de 7,8 ani mai târziu şi la 4 vizite de urmărire în timpul tratamentului. După cum se arată în Figura 48-1, colesterolul total şi LDL au scăzut după debutul bolii HIV, dar au revenit la niveluri preinfecţie sau mai mari cu HAART. Cu toate acestea, nivelurile de HDL-colesterol au scăzut semnificativ după debutul HIV

Pre- HAART 1 HAART 2 HAART 3 HAART 4 HAART

Figura 48-1 Această figură arată nivelurile lipidelor la bărbaţii infectaţi cu HIV înainte de seroconversia HIV (pre-HIV), înainte de a începe HAART (pre-HAART), prima vizită după începerea HAART (HAART 1), a doua vizită după HAART (HAART 2), a treia vizită după HAART (HAART 3) şi a patra vizită după HAART (HAART 4). Intervalul mediu dintre măsurarea pre-HIV şi măsurarea pre-HAART a fost de 7,8 ani şi între pre-HAART şi prima măsurare post-HAART de 1,3 ani; intervalele medii ulterioare dintre măsurători au fost de 0,5, 2,1 şi 0,6 ani. Nivelurile de colesterol total şi LDL-colesterol au crescut în timpul HAART, dar au fost scăzute înainte de tratament în comparaţie cu valorile înainte de infecţia cu HIV. (De la Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al: Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA 2003;289:2978-82.) şi nu s-a recuperat. Trigliceridele au fost măsurate o dată în timpul tratamentului şi au fost crescute la 225 mg/dL.

Un rezumat al efectelor IP asupra lipidelor la pacienţii cu HIV a arătat că aceste medicamente cresc colesterolul total şi LDL cu 20% până la 60% şi pot mai mult decât dubla nivelurile de trigliceride.20 Înlocuirea unui IP cu o clasă alternativă de medicamente, inclusiv INNRT, cum ar fi nevirapina, efavirenz sau un NRTI, s-a dovedit a reduce nivelul trigliceridelor la nivel de LDL şi reduce nivelul trigliceridelor. şi să crească HDL-colesterolul.21

Hipertensiunea arterială a fost raportată la până la o treime dintre pacienţii cu HIV.22,23 În unele studii INNRT sau IP au fost legate de hipertensiune arterială,24,25, deşi alte studii nu

arată nicio asociere.22 Hipertensiunea asociată cu HIV pare să fie legată de rezistenţa la insulină şi sindromul metabolic.23

LIPODISTRAFIA SI SINDROMUL METABOLIC

Redistribuirea grăsimilor asociată cu HIV, numită şi lipodistrofie sau lipoatrofie, este caracterizată printr-o pierdere selectivă de grăsime de pe faţă şi extremităţi, dar poate fi asociată şi cu o acumulare de grăsime la nivelul gâtului, regiunea dorsocervicală, abdomen şi trunchi. trigliceride, colesterol HDL scăzut şi hipertensiune arterială.27,28

Lipodistrofia devine evidentă clinic la 20% până la 35% dintre pacienţi după 1 până la 2 ani de HAART combinat.29 Tipul şi durata terapiei antiretrovirale sunt puternic asociate cu dezvoltarea şi severitatea lipodistrofiei.

Terapia combinată cu un IP şi doi INRT, în special stavudină cu didanozină, este cel mai probabil să inducă lipodistrofie severă21. S-a raportat că antrenamentul fizic, fie singur30, fie cu metformină, îmbunătăţeşte compoziţia corporală la pacienţii cu lipodistrofie. S-a raportat că injecţia de umpluturi sintetice îmbunătăţeşte aspectul cosmetic la pacienţii cu HIV.

MĂSURI SURROGATE ALE ATEROSCLEROZEI LA PACIENŢII HIV

Utilizarea IP la adulţii infectaţi cu HIV este asociată cu disfuncţia endotelială, aşa cum este evaluată de vasodilataţia mediată de fluxul arterei brahiale, care pare să fie mediată de dislipidemia aterogenă indusă de IP. Ecografia carotidiană în modul B a fost utilizată pentru evaluarea aterosclerozei subclinice la pacienţii cu HIV.34-39 Într-un studiu pe 423 de pacienţi infectaţi cu HIV, factorii de risc convenţionali, dar nu lipodistrofia sau HAART au fost predictori independenţi ai creşterii IMT carotidiene.

La Spitalul General San Francisco, IMT carotidian mediu la 148 de adulţi infectaţi cu HIV a fost mai gros decât la martorii potrivite pentru vârstă şi sex ($P < 0,001$). La un an de urmărire, pacienţii cu HIV au avut o progresie rapidă a IMT carotidiană în comparaţie cu martorii ($P = 0,002$). Grosimea IMT carotidiană s-a corelat cu factorii de risc clasici, dar progresia IMT carotidiană s-a corelat şi cu un număr scăzut de CD4.

INFECŢIA HIV ŞI INFARCTUL MIOCARDICII

Totuşi, în Studiul pentru ambulatoriu HIV (HOPS), frecvenţa IM a crescut după introducerea IP ($P = 0,0125$) şi IM a apărut la 19 din 3247 de pacienţi care luau IP, dar doar la 2 din 2425 care nu iau IP. Grupul de studiu pentru colectarea datelor privind evenimentele adverse ale medicamentelor anti-HIV (DAD) a fost un studiu prospectiv pe 23.468 de pacienţi cu HIV urmăriţi pentru o durată medie de 1,6 ani, cu o expunere medie la terapia antiretrovială de 1,9 ani. Riscul de IM a crescut odată cu expunerea mai lungă la terapia antiretrovială combinată cu riscul relativ ajustat pe an de expunere de 1,26 (IC 95% 1,12 până la 1,41, $P < 0,001$).

În baza de date a spitalelor franceze privind HIV, infarctul miocardic a fost diagnosticat la 60 din 34.976 de pacienţi în timpul unei urmăriri mediane de 33 de luni. În acest studiu, pacienţii care luau IP au avut un risc semnificativ mai mare de IM comparativ cu pacienţii care nu luau IP, cu un risc relativ de 2,56; riscul relativ pentru cei care au luat IP timp de > 30 de luni comparativ cu < 18 luni a fost de 3,6 (95% CI 1,8 până la 6,2). În baza de date Kaiser Permanente Medical Care Program din California de Nord, 72 de evenimente coronariene, inclusiv 47 de infarct miocardic, au fost documentate la 4159 de pacienţi cu HIV, în timpul unei urmăriri mediane de 4,1 ani.45 Timpul mediu de expunere la IP a fost de 2,8 ani. Rata evenimentelor coronariene a fost similară la pacienţii care luau şi nu iau IP; totuşi, pacienţii infectaţi cu HIV au avut o rată de 6,5 în comparaţie cu 3,8 evenimente la 1000 pacient-ani la martorii non-HIV (P = 0,003).

Deşi sunt necesare studii suplimentare cu urmărire pe termen mai lung, împreună aceste studii sugerează că rata de IM este mai mare la pacienţii cu HIV care iau IP şi că riscul creşte pe măsură ce durata tratamentului se prelungeşte. Factorii de risc coronarian tradiţionali îşi exercită influenţa de obicei cu decenii înainte de apariţia unui eveniment coronarian. Deoarece o creştere a riscului poate fi detectată doar după o scurtă expunere, utilizarea IP poate fi asociată cu o perioadă de risc ridicat sau poate servi ca stimuli puternici pentru aterogeneză. Ratele evenimentelor coronariene din aceste studii sunt relativ scăzute, dar ar putea fi de aşteptat să crească pe măsură ce populaţia HIV îmbătrâneşte.

CARACTERISTICI CLINICE ALE BOLII CORONARIE LA PACIENŢII HIV

Caracteristicile clinice ale a 334 de pacienţi, dintre care 225 (67%) s-au prezentat cu IM acut, sunt tabulate din 7 rapoarte şi sunt prezentate în Tabelul 48-3.7,46-52 Dintre aceşti pacienţi doar 31 (9%) au fost femei. Vârsta medie a pacienţilor cu HIV şi IM este cu aproximativ 8 până la 11 ani mai tânără decât la pacienţii HIV negativi cu IM. Proporţia de pacienţi care au primit IP a variat între 49% şi 71%. În fiecare dintre aceste studii, mai mult de jumătate dintre pacienţi au fumat ţigări în momentul evenimentului coronarian.

Nivelurile medii de HDL-colesterol au fost scăzute în fiecare dintre cele 3 studii în care au fost raportate, variind de la 28 la 35 mg/dL.47,48,52 Aceste niveluri au fost semnificativ mai mici decât cele ale pacienţilor HIV fără boală coronariană din cohorta franceză48 şi mai mici decât controlul non-HIV cu boală coronariană în celelalte două studii.47,5 controale coronariene non-HIV într-un studiu47, dar nu în altul.52 În cohorta franceză, nivelurile de colesterol LDL au fost mult mai mari la pacienţii cu HIV cu boală coronariană decât la cei fără.48

După cum era de aşteptat la o populaţie mai tânără, boala unui singur vas este frecventă47-50,52, iar scorul de risc TIMI53 este scăzut dacă este prezent un sindrom coronarian acut.52 Astfel, pacienţii infectaţi cu HIV tind să aibă rezultate bune după evenimentele coronariene. Doar 9 decese (4,8%) au avut loc în spital la 189 de pacienţi cu urmărire raportată printre studiile incluse în Tabelul 48_3 47,48,50-52

Angioplastia coronariană sau stentarea a fost efectuată adesea la acești pacienți, iar rezultatele imediate au fost excelente; cu toate acestea, rata restenozei pare a fi mai mare decât cea a pacienților fără infecție cu HIV.47,52 Într-un studiu, restenoza s-a dezvoltat la 15 din 29 de pacienți cu HIV, comparativ cu

din 21 de control non-HIV (52% față de 14%, P = 0,006).52 În mod similar, într-un alt studiu, 6 din 14 pacienți cu HIV au avut restenoză care a necesitat revascularizarea vasului țintă în comparație cu

din 38 de controale neinfectate (43% versus 11%, P = 0,02).47 Ratele de restenoză sunt mai mari atât după angioplastia cu balon cât și după montarea stentului. Astfel, din cauza ratelor mai mari de restenoză, pacienții cu HIV ar trebui luați în considerare pentru stenturi cu eliberare de medicament. Până în prezent, niciun studiu nu a examinat utilitatea stenturilor cu eluție de medicamente la această populație de pacienți.

Într-o serie mică de 37 de pacienți cu HIV care au fost urmăriți după o intervenție chirurgicală de bypass coronarian, supraviețuirea fără evenimente a fost de 81% la 3 ani.54 De remarcat, vârsta medie a pacienților cu bypass din acest studiu a fost de numai 44 de ani. Nu au existat studii la scară largă asupra pacienților cu HIV care au fost trimiși pentru bypass-ul de grefare care studiază cu urmărire pe termen lung și nici un studiu nu a raportat rate de permeabilitate a grefei după bypass coronarian la pacienții cu HIV.

TRATAMENTUL FACTORILOR DE RISC CORONARIAN LA PACIENȚII HIV

În prezent, nu există dovezi directe că tratarea factorilor de risc pentru CAD la pacienții cu HIV îmbunătățește rezultatele; cu toate acestea, pare rezonabil să se extrapoleze din observațiile privind tratamentul factorilor de risc tradiționali la pacienții non-HIV.

Fumatul de țigară este unul dintre cei mai comuni și mai modificabili factori de risc la pacienții cu infecție HIV; prevalența fumatului la pacienții cu HIV a fost raportată a fi de până la 70% până la 80% în unele zone55 și, în comparație cu alți fumători, pacienții cu HIV sunt mai puțin probabil să fi avut în vedere să renunțe55. fumătorii pentru a sprijini consilierea.57 Fumatul de țigară este implicat în multe dintre celelalte complicații ale HIV55, împreună cu ateroscleroza și bolile pulmonare, și ar trebui să fie un centru major de atenție al medicului la pacienții cu HIV.

Grupul de studii clinice pentru SIDA la adulți recomandă ca dislipidemia să fie gestionată în conformitate cu liniile directoare ale Grupului III de tratament pentru adulți din Programul național de educație pentru colesterol.58 Cu toate acestea, pacienții cu HIV au mai multe probleme speciale în dislipidemie. Toate IP actuale și toate statinele, cu excepția pravastatinei, sunt metabolizate de sistemul citocromului P450. La voluntari sănătoși, s-a demonstrat că combinația IP de ritonavir/saquinavir crește aria sub curbă (ASC) pentru nivelul statinei din sânge pe 24 de ore de 30 de ori pentru simvastatina și cu 79% pentru atorvastatina, în timp ce ASC a scăzut cu 50% pentru pravastatina. cu prudență.58 Deși pravastatina este sigură, are efecte mai slabe de scădere a colesterolului LDL. Ezetimiba, care acționează prin inhibarea absorbției colesterolului, nu a fost studiat la pacienții cu HIV,

dar poate reprezenta o abordare atractivă pentru scăderea colesterolului LDL din cauza lipsei interacţiunilor medicament-medicament. Atazanavirul, unul dintre cei mai noi inhibitori de protează, nu pare să fie asociat cu anomalii ale lipidelor60 şi, astfel, trecerea la acest medicament la pacienţii cu HIV reprezintă o opţiune pentru pacienţii care au niveluri de lipide greu de gestionat. Un algoritm pentru managementul LDL crescut la pacienţii cu HIV este prezentat în Figura 48-2.

INNRT-urile afectează, de asemenea, enzima citocrom 3A4 P450, dar în moduri diferite: delavirdina o inhibă şi, prin urmare, are aceleaşi implicaţii în ceea ce priveşte utilizarea statinei ca şi IP.58 Efavirenz este un inductor şi un inhibitor mixt al acestei enzime şi sunt disponibile puţine date pentru a defini modul în care acest INNRT afectează concentraţiile de statine58.

Trigliceridele crescute sunt frecvente la pacienţii infectaţi cu HIV. Fibraţii (bezafibrat, fenofibrat şi gemfibrozil) par să reducă eficient trigliceridele la pacienţii cu HIV care primesc HAART21'61; cu toate acestea, fibraţii sunt conjugaţi prin glucuronidare cu eliminare renală. Ritonavir şi nelfinavir

Figura 48-2 Un algoritm sugerat pentru managementul colesterolului LDL crescut la pacienţii infectaţi cu HIV. PI, inhibitor de protează.

sunt inductori cunoscuţi ai glucuronidării şi astfel ar putea diminua eficacitatea fibraţilor.58 Dacă fibraţii sunt prescrişi în asociere cu statine, se recomandă monitorizarea regulată a nivelurilor de CK din cauza riscului crescut de miopatie. Niacina este o alegere alternativă pentru a creşte nivelul HDL şi a scădea trigliceridele, dar poate fi o alegere proastă pentru mulţi pacienţi cu HIV, din cauza tendinţei sale de a înrăutăţi nivelul glicemiei. Un algoritm pentru gestionarea trigliceridelor crescute şi a colesterolului HDL scăzut este prezentat în Figura 48-3.

Hipertrigliceridemia este adesea însoţită de alte componente ale sindromului metabolic: colesterol HDL scăzut, lipoproteine rămase crescute, dimensiunea mică a particulelor LDL, obezitate abdominală, hipertensiune arterială, rezistenţă la insulină şi intoleranţă la glucoză (o stare proinflamatoare şi o stare protrombotică). reducerea greutăţii corporale îmbunătăţeşte dislipidemia, hipertensiunea arterială şi intoleranţa la glucoză, precum şi nivelurile markerilor inflamatori şi trombotici.63

Similar cu alţi pacienţi cu infecţie cronică, pacienţii cu HIV au niveluri mai ridicate de hs-CRP în comparaţie cu controalele potrivite în funcţie de vârstă şi sex.39 CRP a fost un predictor independent al mortalităţii la 5 ani într-un studiu mic pe femei infectate cu HIV.64 Efectele antiinflamatorii ale statinelor ar putea contribui astfel la orice beneficiu pe care aceste medicamente l-ar putea avea la pacienţii cu HIV, deoarece ar putea fi, de asemenea, benefice la pacienţii cu HIV. În cele din urmă, ca şi în cazul pacienţilor neinfectaţi cu HIV, primar

Figura 48-3 Algoritm pentru gestionarea trigliceridelor crescute şi a colesterolului HDL scăzut la pacienţii infectaţi cu HIV. *Se recomandă prudenţă atunci când se ia în considerare combinaţia de fibraţi şi statine din cauza riscului crescut de miopatie. Când este utilizat în asociere cu o statină, se preferă fenofibratul. Eficacitatea fibraţilor este redusă la pacienţii cărora li se administrează Ritonavir sau Nelfinovir.

ar trebui implementată prevenirea bolii coronariene la pacienţii corespunzători care utilizează terapia cu aspirină.

IMPLICAREA MIOCARDICĂ ÎN HIV

Virusul HIV a fost recunoscut ca o cauză importantă a cardiomiopatiei dilatative (DCM). Diagnosticul DCM legat de HIV are un prognostic prost, cu un risc de mortalitate de 4,0 în comparaţie cu martorii neinfectaţi cu DCM idiopatic.65 Miocardita şi infecţia HIV-1 sunt cele mai studiate cauze ale DCM în boala HIV.66

Înainte de apariţia terapiei antiretrovirale, disfuncţia ventriculară stângă globală a fost detectată prin ecocardiografie la 15% dintre pacienţii cu HIV, care au fost selectaţi aleatoriu într-un studiu.67 În aproape toate cazurile, biopsia miocardică a evidenţiat miocardită cu infecţie virală cardiotropă. dilatarea a fost prezentă în 10% din cazuri.69

Zidovudina poate provoca miopatie mitocondrială în muşchii scheletici, oferind o posibilă legătură cu implicarea muşchiului miocardic.70 Studiile efectuate pe şoareci transgenici sugerează că zidovudina este asociată cu distrugerea difuză a ultrastructurilor mitocondriale cardiace şi cu inhibarea replicării ADN mitocondrial cardiac71. disfunctie.73,74

Multe organisme, cum ar fi virusul herpes simplex75, citomegalovirusul, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium,76 Cryptococcus neoformans,77 Toxoplasma gondii78 şi Histoplasma capsulatum, pot provoca pericardită şi miocardită la persoanele infectate cu HIV. Într-o serie de autopsii, toxoplasmoza cardiacă a fost diagnosticată la autopsie la 21 din 182 (12%) dintre pacienţii infectaţi cu HIV.80 Într-o altă serie de autopsii efectuată înainte de introducerea unui TAR combinat puternic, miocardita a fost documentată la 40% până la 52% dintre pacienţii decedaţi de SIDA. atribuibile agenţilor infecţioşi menţionaţi anterior.79

Introducerea unor regimuri ART puternice pare să influenţeze evoluţia DCM asociată HIV, cu o rată în scădere a mortalităţii prin insuficienţă cardiacă. Într-un studiu realizat în 1999 care a implicat 105 pacienţi HIV ambulatori, prevalenţa disfuncţiei sistolice miocardice a fost scăzută (3%) şi niciunul dintre pacienţi nu a dezvoltat DCM în stadiu terminal80. Autorii sugerează un efect protector miocardic al terapiei antiretrovirale pentru a explica această prevalenţă scăzută a disfuncţiei cardiace. prezentate într-un studiu retrospectiv care a comparat pacienţii HIV pozitivi trataţi cu ART cu cei trataţi cu INRT.81

Patogenia exactă a DCM în contextul infecţiei cu HIV rămâne necunoscută şi poate implica efecte directe ale HIV asupra inimii, efecte toxice ale terapiei antiretrovirale, infecţii oportuniste, consum de droguri ilicite, tulburări de nutriţie şi activitate crescută a citokinelor.82

Tratamentul DCM la pacienţii cu HIV nu a fost studiat în mod specific; totuşi, din nou, prin extrapolarea studiilor de la pacienţi HIV negativi, diureza, reducerea postîncărcării cu inhibitori ai ECA, terapia Ş-blocante şi digoxina ar părea a fi benefice. Ar trebui luată în considerare întreruperea posibilelor substanţe contributive, cum ar fi alcoolul, cocaina, metamfetamina şi medicamentele NRTI, aşa cum sa menţionat mai devreme. Terapia cu imunoglobuline IV poate servi la îmbunătăţirea structurii şi funcţiei ventriculului stâng la pacienţii infectaţi cu HIV.83 Doar câteva cazuri au fost raportate în literatura de specialitate cu privire la utilizarea dispozitivelor de asistenţă ventriculară stângă84 sau transplant de inimă la persoanele infectate cu HIV.85.

BOALA PERICARDICA LA PACIENŢI CU INFECŢIE HIV

Pericardita la pacienţii infectaţi cu HIV se poate prezenta cu revărsate mari şi adesea cu tamponada cardiacă.86-88 Incidenţa revărsaturilor pericardice la pacienţii cu SIDA asimptomatic (definiţi ca pacienţi cu CD4 < 200 celule/mm3) a fost de 11% pe an înainte de introducerea TAR eficace.88 decât supravieţuirea subiecţilor SIDA fără efuzii (93% la 6 luni). La pacientii cu HIV, cultura lichidului pericardic este adesea nerevelata. Există cazuri izolate de agenţi patogeni, cum ar fi Mycobacterium tuberculosis,89-91 staphylococcus,92,93 Cryptococcus neoformans94 şi herpes simplex95, ca cauze ale pericarditei. Incidenţa revărsaturilor pericardice după introducerea HAART nu a fost evaluată, iar tratamentul şi evaluarea revărsaturilor la subiectul HIV+ este similară cu cea la subiecţii neinfectaţi care implică ecocardiografie şi pericardiocenteză, dacă este indicată.

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ LEGATĂ DE HIV

Incidenţa hipertensiunii pulmonare asociate HIV înainte de apariţia HAART a fost de 1% până la 2%.96 Patogenia hipertensiunii pulmonare asociate HIV rămâne neclară. La pacienţii fără infecţie cu HIV, un raport a legat infecţia cu herpesvirusul uman 8 (HHV-8) de hipertensiunea pulmonară primară.97 HHV-8 este unul dintre agenţii cauzali ai sarcomului Kaposi98; deşi doar o mică parte dintre pacienţii infectaţi cu HHV-8 dezvoltă sarcomul Kaposi, amploarea imunosupresiei prezice riscul.99 Seroprevalenţa HHV-8 rămâne ridicată în populaţiile cu risc de HIV.100 Pentru pacienţii cu HIV, HHV-8 poate fi astfel un agent cauzal al hipertensiunii pulmonare, dar acest lucru nu a fost încă demonstrat.

Efectul infecţiei antiretrovirale asupra hipertensiunii pulmonare nu este cunoscut; totuşi, într-un raport recent al Swiss Cohort Study, presiunea arterei pulmonare a crescut la pacienţii netrataţi, dar a scăzut la pacienţii trataţi cu HAART.101 Antagonistul oral al receptorilor de endotelină, bosentanul, a îmbunătăţit toleranţa la efort şi măsurătorile hemodinamice într-un mic studiu pe pacienţii cu HIV.102.

REZUMAT

Odată cu creşterea numărului de adulţi infectaţi cu HIV şi cu pacienţii cu HIV care continuă să trăiască mai mult, complicaţiile cardiovasculare specifice persoanelor infectate cu HIV vor reprezenta o problemă de sănătate din ce în ce mai importantă pentru medici. Multe dintre efectele secundare pe termen lung ale infecţiei cu HIV şi ale medicamentelor pentru HIV rămân necunoscute. Deşi studiile asupra acestor probleme sunt în curs de desfăşurare, medicii ar trebui să rămână conştienţi de posibilitatea apariţiei complicaţiilor cardiovasculare asociate cu HIV la pacienţii lor cu infecţie cu HIV, în special ateroscleroza, şi să trateze toţi factorii de risc în mod agresiv.

Referinţe

Unirea lumii împotriva SIDA: disponibil la http://www.unaids.org/

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC şi colab: Scăderea morbidităţii şi mortalităţii în rândul pacienţilor cu infecţie avansată cu virusul imunodeficienţei umane. N Engl J Med 1998;338:853-60.

Mocroft A, Vella S, Benfield TL şi colab: Schimbarea tiparelor de mortalitate în Europa la pacienţii infectaţi cu HIV-1. Lancet 1998;352:1725-30.

Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS şi colab.: Tratament pentru infecţia cu HIV la adulţi. Recomandările din 2004 ale Societăţii Internaţionale de SIDA – Panelul SUA. JAMA 2004;292:251-65.

Hsue PY, Waters DD: Ce trebuie să ştie un cardiolog despre pacienţii cu infecţie HIV. Circulation 2005;112:3947-57.

Wynn GH, Zapor MJ, Smith BH şi colab.: Actualizare Med-Psych interacţiuni medicament-medicament. Antiretrovirale, partea 1: Prezentare generală, istorie şi concentrare asupra inhibitorilor de protează. Psychosomatics 2004;45: 262-70.

D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al: Perspective asupra motivelor întreruperii primei terapii antiretrovirale foarte active (HAART) într-o cohortă de pacienţi naivi cu antiretrovirale. Grupul de studiu I.CO.NA. Cohorta italiană de pacienţi naivi antiretrovirali. SIDA 2000;14:499-507.

Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL: Interacţiuni farmacocinetice între inhibitorii de protează şi statine la voluntarii seronegativi HIV: Studiul ACTG A5047. SIDA 2002;16: 569-77.

Hare CB, Vu MP, Grunfeld C: Interacţiunea simvastatină-nelfinavir implicată în rabdomioliză şi moarte. Clin Infect Dis 2002;35:E111-12.

Zapor MJ, Cozza KL, Wynn GH, et al: Med-Psych interacţiuni medicament-medicament actualizare. Antiretrovirale, partea 2: Se concentrează pe antiretrovirale non-inhibitoare de protează (INRT, INNRT şi inhibitori de fuziune). Psychosomatics 2004;45:524-35.

Balzarini J: Starea curentă a inhibitorilor non-nucleozidici de revers transcriptază ai virusului imunodeficienţei umane de tip 1. Curr Top Med Chem 2004;4:921-44.

Hardy H, Skolnick PR: Enfuvirtide, un nou inhibitor de fuziune pentru terapia infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane. Farmacoterapia 2004;24:198-211.

Grunfeld C, Pang M, Coerrier W, şi colab: Lipide, lipoproteine, clearance-ul trigliceridelor şi citokine în infecţia cu HIV şi sindromul imunodeficienţei dobândite. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:1045-52.

Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al: Hiperlipidemia şi rezistenţa la insulină sunt induse de inhibitorii de protează independent de modificările compoziţiei corporale la pacienţii cu infecţie HIV. J Acquired Immune Defic Syndr 2000;23:35-43.

Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH şi colab: Efectul ritonavirului asupra lipidelor şi activităţilor post-heparin lipazei la subiecţii normali. SIDA 2000;14:51-7.

Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL şi colab.: Farmacocinetica şi siguranţa amprenavirului şi a ritonavirului după administrarea concomitentă de doze multiple la voluntari sănătoşi. SIDA 2001;15:1009-18.

Noor MA, Lo JC, Mulligan K şi colab.: Efectele metabolice ale indinavirului la bărbaţii sănătoşi seronegativi HIV. SIDA 2001; 15:F11-18.

Lee GA, Seneviratne T, Noor MA şi colab.: Efectele metabolice ale lopinavirului/ritonavirului la bărbaţii HIV-negativi. SIDA 2004;18: 641-9.

Riddler SA, Smit E, Cole SR şi colab: Impactul infecţiei HIV şi HAART asupra lipidelor serice la bărbaţi. JAMA 2003;289:2978-82.

Kannel WB, Giordano M: Risc cardiovascular pe termen lung cu inhibitori de protează şi managementul dislipidemiei. Am J Cardiol 2004;94:901-6.

Grinspoon S, Carr A: Risc cardiovascular şi anomalii ale grăsimii corporale la adulţii infectaţi cu HIV. N Engl J Med 2005; 352:48-62.

Jung O, Bickel M, Ditting T, et al: Hipertensiunea la pacienţii infectaţi cu HIV-1 şi impactul său asupra integrităţii renale şi cardiovasculare. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2250-8.

Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A şi colab.: Hipertensiune arterială la pacienţii cu HIV: Prevalenţă şi relaţii cu rezistenţa la insulină şi sindromul metabolic. J Hypertens 2003:21:1377-82.

Chow DC, Souza SA, Chen R, et al: Tensiunea arterială crescută la persoanele infectate cu HIV care primesc terapie antiretrovială foarte activă. HIV Clin Trials 2003;4:411-6.

Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L şi colab.: Indinavir şi hipertensiune sistemică. SIDA 2001:15:805-7.

Lo JC, Mulligan K, Tai VW, et al: „Buffalo hump" la bărbaţii cu infecţie HIV-1. Lancet 1998;351:871-5.

Sattler F, Qian D, Louie S şi colab.: Tensiunea arterială crescută la subiecţii cu lipodistrofie. SIDA 2001;15:2001-10.

Walli R, Herfort O, Michl GM şi colab.: Tratamentul cu inhibitori de protează asociaţi cu rezistenţa periferică la insulină şi toleranţa la glucoză orală afectată la pacienţii infectaţi cu HIV-1. SIDA 1998;12:F167-73.

Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA şi colab: Risc de lipodistrofie la pacienţii infectaţi cu HIV-1 trataţi cu inhibitori de protează: un studiu de cohortă prospectiv. Lancet 2001;357:592-8.

Jones SP, Doran DA, Leatt PB şi colab: Antrenamentul fizic pe termen scurt îmbunătăţeşte compoziţia corporală şi hiperlipidemia la persoanele HIV pozitive cu lipodistrofie. SIDA 2001; 15:2049-51.

Driscoll SD, Meininger GE, Lareau MT şi colab.: Efectele antrenamentului fizic şi metforminei asupra compoziţiei corporale şi indicilor cardiovasculari la pacienţii infectaţi cu HIV. SIDA 2004; 18:465-73.

Moyle GJ: Abordări chirurgicale plastice pentru lipoatrofia asociată HIV. Curr HIV/AIDS Rep 2005;3:127-31.

Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL şi colab: Utilizarea inhibitorilor de protează a virusului imunodeficienţei umane-1 este asociată cu modificări ale lipoproteinelor aterogene şi disfuncţie endotelială. Circulation 2001;104:257-62.

Maggi P, Serio G, Epifani G şi colab: Leziuni premature ale vaselor carotide la pacienţii infectaţi cu HIV-1 trataţi cu inhibitori de protează. SIDA 2000;14:123-8.

Depairon M, Chessex S, Sudre P şi colab., cu Studiul de cohortă HIV elveţian: Ateroscleroza prematură la persoanele infectate cu HIV - concentrează-te pe terapia cu inhibitori de protează. SIDA 2001;15:329-34.

Seminari E, Pan A, Voltini G şi colab: Evaluarea aterosclerozei folosind ultrasonografia carotidiană într-o cohortă de pacienţi HIV pozitivi trataţi cu inhibitori de protează. Ateroscleroza 2002; 162:433-8.

Chironi G, Escaut L, Gariepy J şi colab.: Grosimea intima-media carotidiană la pacienţii infectaţi cu HIV pretrataţi intens. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:490-3.

Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V şi colab: Evaluarea factorilor de risc cardiovascular la pacienţii infectaţi cu HIV-1 utilizând măsurarea grosimii carotidei intima-media. Ann Med 2002;34:55-63.

Hsue PY, Lo JC, Franklin A şi colab.: Progresia aterosclerozei, evaluată prin grosimea intima-media carotidiană la pacienţii cu infecţie HIV. Tiraj 2004;109:1603-8.

Bozzette SA, Ake CF, Tam HK şi colab: Evenimente cardiovasculare şi cerebrovasculare la pacienţii trataţi pentru infecţia cu virusul imunodeficienţei umane. N Engl J Med 2003; 348:702-10.

Coplan PM, Nikas A, Japour A şi colab.: Incidenţa infarctului miocardic în studiile clinice randomizate ale terapiei antiretrovirale pe bază de inhibitori de protează: o analiză a patru inhibitori de protează diferiţi. AIDS Res Hum Retroviruses 2003;19: 449-55.

Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM şi colab: Inhibitori de protează şi rezultate cardiovasculare la pacienţii cu HIV-1. Lancet 2002;360:1747-8.

Grupul de studiu Colectarea datelor privind evenimentele adverse ale medicamentelor anti-HIV (DAD): Terapia antiretrovială combinată şi riscul de infarct miocardic. N Engl J Med 2003;349: 1993-2003.

Mary-Krause M, Cotte L, Simon A şi colab: Risc crescut de infarct miocardic cu durata terapiei cu inhibitori de protează la bărbaţii infectaţi cu HIV. SIDA 2003;17:2479-86.

Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, et al: Inhibitorii de protează cresc riscul de boală coronariană la pacienţii cu infecţie HIV-1? J Acquir Immune Defic Syndr 2002;30:471-7.

David MH, Hornung R, Fichtenbaum CJ: Boala cardiovasculară ischemică la persoanele cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. HIV/SIDA 2002;34:98-102.

Matetzky S, Domingo M, Kar S şi colab.: Infarctul miocardic acut la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Arch Int Med 2003;163:457-60.

Escaut L, Monsuez JJ, Chironi G, et al: Coronary artery disease in HIV infected patients. Intensive Care Med 2003;29: 969-73.

Mehta NJ, Khan IA: Boala coronariană asociată cu HIV. Angiology 2003;54:269-75.

Ambrose JA, Gould RB, Kurian DC şi colab: Frecvenţa şi rezultatul sindroamelor coronariene acute la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am J Cardiol 2003; 92:301-3.

Varriale P, Saravi G, Hernandez E, et al: Acute myocardial infarct in patients infected with human immunodeficiency virus. Am Heart J 2004;147:55-9.

Hsue PY, Giri K, Erickson S şi colab.: Caracteristicile clinice ale sindroamelor coronariene acute la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Tiraj 2004;109:316-9.

Antman EM, Cohen M, Bernink PJ şi colab: Scorul de risc TIMI pentru angina instabilă/IM fără supradenivelare ST: O metodă de prognostic şi luare a deciziilor terapeutice. JAMA 2000; 284:835-42.

Trachiotis GD, Alexander EP, Benator D şi colab.: Chirurgie cardiacă la pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane. Ann Thorac Surg 2003;76:1114-8.

Niaura R, Shadel WG, Morrow K şi colab.: Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane, SIDA şi renunţarea la fumat: este momentul. Clin Infect Dis 2000;31:808-12.

Wewers ME, Neidig JL, Kihm KE: Fezabilitatea unei intervenţii de renunţare la tutun, administrată de o asistentă medicală, condusă de colegi în rândul fumătorilor HIV-pozitivi. J Assoc Nurses AIDS Care 2000; 11:37-44.

Lazev A, Vidrine D, Arduino R, et al: Creşterea accesului la tratamentul pentru renunţarea la fumat într-o populaţie cu venituri mici, HIV-pozitivă: fezabilitatea utilizării telefoanelor celulare. Nicotine Tob Res 2004;6:281-6.

Dube MP, Stein JH, Aberg JA şi colab., pentru Subcomitetul Cardiovascular al Grupului de studii clinice pentru adulţi SIDA: Linii directoare pentru evaluarea şi managementul dislipidemiei la adulţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) care primesc terapie antiretrovială: Recomandări ale Asociaţiei Medicale HIV a Clinicii Asociaţiei Medicale HIV a Societăţii Infecţioase ale Americii şi a Clinicii Trimitease a Adultilor din America. Clin Infect Dis 2003; 37:613-27.

Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL şi colab. şi Grupul de studii clinice NIAID SIDA: Interacţiuni farmacocinetice între inhibitorii de protează şi statine la voluntari seronegativi HIV: studiu ACTG A5047. SIDA 2002; 16:569-77.

Sanne I, Piliero P, Squires K, şi colab., pentru grupul de studii clinice AI424-007: Rezultatele unui studiu clinic de fază 2 la 48 de săptămâni (AI424-007): Un studiu comparativ de doză, siguranţă şi eficacitate a atazanavirului la trei doze în combinaţie cu didanozină şi staviral subiecţi.

J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:18-29.

Badiou S, Merle de Boever C, et al: Fenofibratul îmbunătăţeşte profilul lipidic aterogen şi îmbunătăţeşte rezistenţa LDL la oxidare la adulţii HIV-pozitivi. Ateroscleroza 2004; 172:273-9.

Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI şi colab: Definiţia sindromului metabolic. Raport al Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge/Conferinţa Asociaţiei Americane a Inimii privind problemele ştiinţifice legate de definiţie. Tiraj 2004;109: 433-8.

Grundy SM, Hansen B, Smith SC şi colab: Managementul clinic al sindromului metabolic. Raportul conferinţei Institutului Naţional de Inimă, Plămân şi Sânge/Asociaţia Americană pentru Diabet cu privire la probleme ştiinţifice legate de management. Tiraj 2004; 109:551-6.

Feldman JG, Goldwasser P, Holman S, et al: proteina C-reactivă este un predictor independent al mortalităţii la femeile cu infecţie HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2003;32:210-4.

Prendergast BD: HIV şi medicina cardiovasculară. Heart 2003;89:793-800.

Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, et al: Cardiac manifestations of acquired imuunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2000;160:602-8.

Herskowitz A, Vlahov D, Willoughby S, et al: Prevalenţa şi incidenţa disfuncţiei ventriculare stângi la pacienţii cu infecţie cu virusul imunodeficienţei umane. Am J Cardiol 1993;71:955-8.

Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB şi colab: Miocardită şi infecţie vitală cardiotropă asociate cu disfuncţia ventriculară stângă severă în infecţia în stadiu avansat cu virusul imunodeficienţei umane. J Am Coll Cardiol 1994;24: 1025-32.

Anderson DW, Virmani R, Reilly JM şi colab.: Miocardită prevalentă la necropsie în sindromul imunodeficienţei dobândite. J Am Coll Cardiol 1988;11:792-9.

Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH şi colab.: Miopatie mitocondrială cauzată de terapia cu zidovudină pe termen lung. N Engl J Med 1990;332:1098-105.

Lewis W, Grupp IL, Grupp G şi colab.: Disfuncţie cardiacă la şoarecele transgenic HIV-1 tratat cu zidovudină. Lab Invest 2000;80:187-97.

Herskowitz A, Willoughby SB, Baughman KL şi colab.: Cardiomiopatie asociată cu terapia antiretrovială la pacienţii cu infecţie HIV: un raport de şase cazuri. Ann Intern Med 1992;116:311-3.

Cardoso JS, Moura B, Martins L şi colab.: Disfuncţia ventriculară stângă la pacienţii infectaţi cu HIV. Int J Cardiol 1998; 63:37-45.

Cardoso JS, Moura B, Mota-Miranda A şi colab.: Terapia cu zidovudină şi funcţia şi masa ventriculului stâng la pacienţii infectaţi cu HIV. Cardiology 1997;88:26-8.

Freedberg RS, Gindea AJ, Dieterich DT, et al: Herpes simplex pericarditis in AIDS. NY State J Med 1987;87:304-6.

Barbaro G: Manifestarea cardiovasculară a infecţiei cu HIV.

JR Soc Med 2001;94:384-90.

Schuster M, Valentine F, Holzman R: Pericardita criptococică la un consumator de droguri intravenos. J Infect Dis 1985;152:842.

Hofman P, Drici MD, Gibelin P, et al: Prevalenţa miocarditei Toxoplasma la pacienţii cu sindromul imunodeficienţei dobândite. Br Heart J 1993;70:376-81.

Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, et al şi Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei pazienti affetti da AIDS investigators: Cardiac implication in the acquired immunodeficiency syndrome. Un studiu clinico-patologic multicentric. AIDS Res Hum Retroviruses 1998;14: 1071-7.

Biji M, Dieleman JP Simoons M, et al: Prevalenţa scăzută a anomaliilor cardiace într-o populaţie HIV-seropozitivă pe terapie combinată antiretrovială. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27:318-20.

Pugliese A, Isnardi D, Saini A şi colab: Impactul terapiei antiretrovirale foarte active la pacienţii HIV pozitivi cu implicare cardiacă. J Infect 2000;40:282-4.

Barbaro G: Manifestări cardiovasculare ale infecţiei cu HIV. Tiraj 2002;106:1420-5.

Lipschultz SE, Orav EJ, Sanders SP şi colab: Imunoglobuline şi structura şi funcţia ventriculului stâng în infecţia cu HIV la copii. Circulation 1995;92:2220-5.

Brucato A, Colombo T, Conacina E, et al: Miocardita fulminantă în timpul seroconversiei HIV: Recuperare cu asistenţă mecanică temporară a ventriculului stâng. Ital Heart J 2004;5:228-31.

Calabrese LH, Albrecht M, Young J şi colab.: Transplantul cardiac de succes la un pacient infectat cu HIV-1 cu boală avansată. N Engl J Med 2003;348:2323-8.

Stotka JC, Good CB, Downer WR şi colab: Revărsat pericardic şi tamponada datorată sarcomului Kaposi în sindromul de imunodeficienţă dobândită. Chest 1989;95:1359-61.

Karve MM, Murali MR, Shah HM, et al: Evoluţia rapidă a tamponadei cardiace datorate pericarditei bacteriene la doi pacienţi cu infecţie HIV-1. Chest 1992;101:1461-3.

Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, et al: Pericardial efusion in AIDS. Incidenţă şi supravieţuire. Tiraj 1995; 92:3229-34.

D'Cruz IA, Sengupta EE, Abrahams C şi colab.: Implicarea cardiacă, inclusiv efuziunea pericardică tuberculoasă, complicarea sindromului de deficienţă imună dobândită. Am Heart J 1986;112:1100-2.

Dalli E, Quesada A, Juan G şi colab.: Pericardita tuberculoasă ca primă manifestare a sindromului de imunodeficienţă dobândită. Am Heart J 1987;114:905-6.

de Miguel J, Pedreira JD, Campos V, et al: Tuberculous pericarditis and AIDS. Piept 1990;97:1273.

Stechel RO, Cooper DJ, Greenspan J, et al: Pericardita stafilococică la un pacient homosexual cu complex legat de SIDA. NY State J Med 1986;86:592-3.

Decker CF, Tuazon CU: Pericardita cu Staphylococcus aureus la pacienţii infectaţi cu HIV. Chest 1994;105:615-6.

Schuster M, Valentine F, Holzman R: Pericardita criptococică la un consumator de droguri intravenos. J Infect Dis 1985;152:842.

Freedberg RS, Gindea AJ, Dieterich DT, et al: Herpes simplex pericarditis in AIDS. NY State J Med 1987;87:304-6.

Speich R, Jenni R, Opravil M şi colab: Primary pulmonary hypertension in HIV infectie. Chest 1991;100:1268-71.

Cool CD, Rai PR, Yeager ME, şi colab: Exprimarea herpesvirusului uman 8 în hipertensiunea pulmonară primară. N Engl J Med 2003;349:1113-22.

Chang Y, Cesarman E, Pessins MS, et al: Identificarea secvenţelor de ADN asemănătoare herpesului în sarcomul Kaposi asociat SIDA. Science 1994;266:1865-9.

Jacobson LP, Jenkins FJ, Springer G şi colab.: Interacţiunea virusului imunodeficienţei umane tip 1 şi herpesvirusului uman tip 8

infectii cu privire la incidenta sarcomului Kaposi. J Infect Dis 2000;181:1940-9.

Martin JN, Ganem DE, Osmond DH şi colab: Transmiterea sexuală şi istoria naturală a infecţiei cu herpesvirus uman 8. N Engl J Med 1998;338:948-54.

Zuber JP, Calmy A, Evison JM şi colab. şi grupul de studiu de cohortă HIV elveţian: Hipertensiunea arterială pulmonară legată de infecţia cu HIV: hemodinamică şi supravieţuire îmbunătăţite asociate cu terapia antiretrovială. Clin Infect Dis 2004; 38:1178-85.

Sitbon O, Gressin V, Speich R şi colab.: Bosentan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare asociate cu virusul imunodeficienţei umane. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1212-7.

Reabilitarea Pacientului cu Boală Cardiovasculară

Jonathan N. Myers şi Victor F. Froelicher

CUPRINS CAPITOLUL

Efectele fiziologice ale imobilităţii 852

Pregătire fizică 852

Reabilitare cardiacă după un miocardic

Infarct 853

Peisaj în evoluţie pentru reabilitarea cardiacă 858

Înainte de anii 1970, pacienţii erau complet imobilizaţi după un infarct miocardic (IM) timp de 6 săptămâni sau mai mult; opinia predominantă a fost că această perioadă de timp era necesară pentru vindecarea completă a miocardului. În general, pacientul post-IM nu era de aşteptat să revină la activităţi normale profesionale sau recreative. Procesul cunoscut sub numele de reabilitare cardiacă a evoluat pentru a restabili pacientul la o funcţie fizică, psihologică şi socială optimă. Un corp semnificativ de date din ultimele 3 decenii a documentat atât beneficiile deambulării timpurii, cât şi numeroasele efecte dăunătoare ale repausului strict la pat. S-a demonstrat că acţiunea de a sta doar în poziţie verticală reduce efectele dăunătoare ale rămânerii în decubit dorsal.1 Atât indicaţiile, cât şi domeniul de aplicare al serviciilor de reabilitare cardiacă s-au extins. Progresele în tratamentul bolilor cardiovasculare şi datele care susţin valoarea prevenţiei secundare au crescut foarte mult spectrul de pacienţi care pot beneficia de reabilitare cardiacă. Acest spectru de pacienţi include acum nu numai pacienţi post-IM (atât cu supradenivelare, cât şi fără ST), ci şi pacienţi post-transplant cardiac; pacienţi cu intervenţie coronariană postpercutanată (PCI, implantare de stent, angioplastie); pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică (ICC), dispozitive de cardioversie implantabile (ICD) şi stimulatoare cardiace. În plus, acum este recunoscut pe scară largă că exerciţiul fizic este doar o componentă a reabilitării cardiace.

Obiectivele pentru pacienţi includ nu numai prevenirea efectelor decondiţionării, ci şi îmbunătăţirea capacităţii funcţionale; ameliorarea simptomelor; şi furnizarea de educaţie, reducerea factorilor de risc, asistenţă pentru revenirea la activităţile normale şi sprijin psihosocial. Obiectivele societale includ scăderea costurilor de îngrijire a sănătăţii prin reducerea timpului de tratament; reducerea medicamentelor; şi prevenirea dizabilităţii premature, menţinând astfel productivitatea individuală şi diminuând nevoia de sprijin social. Este de remarcat în acest context că studiile randomizate cu exerciţii fizice, atunci când sunt combinate, au arătat că rata mortalităţii din cauze cardiovasculare (definită ca reinfarct fatal sau moarte subită cardiacă) este redusă cu 20% până la 25% în rândul pacienţilor care participă la reabilitare. Chiar şi cu progresele majore în tratamentul IM acut (de exemplu, terapia trombolitică), actualizările meta-analizelor studiilor efectuate din anii 1970 până în anii 1990 au arătat reduceri cu 25% până la 30% ale mortalităţii cu reabilitare.2-4

EFECTE FIZIOLOGICE ALE IMOBILITĂȚII

Datele publicate de la sfârşitul anilor 1960 cu privire la efectele fiziologice dăunătoare ale repausului la pat au fost un stimul important pentru creşterea reabilitării cardiace şi au contribuit la o apreciere a beneficiilor acesteia. Acum este larg recunoscut că efectele negative ale repausului la pat includ nu numai reduceri ale capacităţii funcţionale, ci şi modificări hemodinamice adverse, modificări ale dimensiunii şi funcţiei cardiace, intoleranţa ortostatică şi riscul crescut de formare a trombului. Pacienţii internaţi astăzi pentru evenimente cardiace sunt încurajaţi să înceapă activităţile fizice cât mai curând posibil. Simpla expunere a pacientului la stres ortostatic şi deambulare timpurie contracarează efectele fiziologice negative ale repausului prelungit la pat şi, de asemenea, oferă pacientului o afirmare tangibilă de îmbunătăţire şi o încredere crescută în sine.

PREGĂTIREA FIZICĂ

Exerciţiile regulate măresc capacitatea de muncă; sute de studii au documentat o capacitate de exerciţiu mai mare în rândul persoanelor active decât în rândul persoanelor sedentare. În general, pacienţii cu boli cardiovasculare sunt în egală măsură capabili să beneficieze de antrenamentul fizic. Deşi există unele diferenţe notabile, mecanismele care stau la baza răspunsului la antrenament sunt similare între cei cu şi cei fără boli cardiovasculare. Amploarea îmbunătăţirii capacităţii de exerciţiu cu antrenament variază foarte mult, variind în general de la 5% la 25%, dar au fost raportate creşteri până la 50%. Gradul de modificare a consumului maxim de oxigen (VO2) depinde în primul rând de starea iniţială de fitness a pacientului, dar este afectat şi de vârstă şi de tipul, frecvenţa şi intensitatea antrenamentului. Vo2 maximă poate fi de până la 10 până la 15 ml/kg/min la pacienţii cu boală cardiovasculară severă, iar valorile de până la 80 până la 90 ml/kg/min au fost observate în rândul sportivilor de elită de anduranţă.

Beneficiile fiziologice ale unui program de antrenament pot fi clasificate ca morfologice, hemodinamice şi metabolice (Tabelul 49-1). Multe studii pe animale au demonstrat modificări morfologice semnificative cu antrenament inclusiv

Tabelul 49-1 Adaptări fiziologice la pregătirea fizică la oameni

Adaptări morfologice

Hipertrofia miocardică (în general numai la subiecţii mai tineri şi sănătoşi)

Adaptări hemodinamice

Creşterea volumului sanguin

Creşterea volumului telediastolic

Creşterea volumului vascular cerebral

Debit cardiac crescut

Scăderea ritmului cardiac pentru orice sarcină de lucru submaximală

Adaptări metabolice

Creşterea volumului şi numărului mitocondrial

Depozite mai mari de glicogen muscular

Utilizarea sporită a grăsimilor

Eliminare îmbunătăţită a lactatului

Creşterea enzimelor pentru metabolismul aerob

Creşterea absorbţiei maxime de oxigen

hipertrofie miocardică cu funcţie miocardică îmbunătăţită, creşte dimensiunea arterei coronare şi creşte raportul capilar-fibră miocardic. Cu toate acestea, astfel de schimbări au fost greu de demonstrat la om.5,6 Rezultatul morfologic major al unui program de antrenament la oameni este probabil o creştere a dimensiunii cardiace. Cu toate acestea, deşi această adaptare a fost demonstrată de mulţi investigatori în rândul indivizilor tineri şi sănătoşi, este puţin probabil să apară la subiecţii mai în vârstă (de exemplu, peste 40 de ani) sau la pacienţii cu boli cardiovasculare. Modificările hemodinamice după antrenament includ reduceri ale frecvenţei cardiace în repaus şi orice sarcină de lucru submaximală egală. Pentru pacientul cu boală coronariană, acest lucru este benefic prin faptul că are ca rezultat o reducere a cererii miocardice în timpul activităţilor vieţii de zi cu zi. Alte modificări hemodinamice care au fost demonstrate după antrenament includ reduceri ale tensiunii arteriale, creşteri ale volumului sanguin şi creşteri ale debitului cardiac maxim; acesta din urmă stă la baza unei creşteri a absorbţiei maxime de oxigen. La pacienţii cu boli de inimă, efectele fiziologice majore ale antrenamentului apar în muşchiul scheletic. Capacitatea metabolică a muşchiului scheletic este îmbunătăţită prin creşterea volumului şi numărului mitocondrial, a densităţii capilare şi a conţinutului de enzime oxidative. Aceste adaptări sporesc perfuzia şi eficienţa extracţiei oxigenului.6

Concepte mai noi privind beneficiile fiziologice ale antrenamentului

Efectele antrenamentului fizic asupra vasculaturii coronariene au fost de multă vreme de interes. Deşi ipoteza că antrenamentul ar putea inversa sau întârzia progresia aterosclerozei la om a fost în general abandonată, studiile contemporane efectuate la pacienţii cu boală coronariană (CAD) indică faptul că antrenamentul, combinat cu managementul riscului multidisciplinar, poate îmbunătăţi perfuzia miocardică. dieta, renunţarea la fumat, managementul stresului, managementul farmacologic al factorilor de risc) pe lângă exerciţii fizice, nu este posibil să se determine efectele independente ale antrenamentului fizic.

Mecanismul prin care aparenta îmbunătăţire a perfuziei miocardice ar putea apărea în urma antrenamentului a stârnit dezbateri. În general, se consideră puţin probabil ca modificările fluxului sanguin coronarian în timpul exerciţiilor fizice observate la animale să se aplice la oameni. Trei mecanisme ar putea explica o îmbunătăţire a perfuziei după antrenament: (1)

regresia directă a leziunilor aterosclerotice; (2) formarea vaselor colaterale; sau (3) o modificare a dinamicii fluxului epicardic prin stimuli mediaţi de flux sau endogeni ai vasului. Există dovezi ale îmbunătăţirilor mici, dar semnificative ale diametrului lumenului după exerciţii intensive şi programe de reducere a riscului la pacienţii cu CAD, dar nu există dovezi că formarea vaselor colaterale are loc după antrenamentul la oameni. Interesant, deşi modificările diametrului lumenului după aceste programe de intervenţie sunt destul de mici, ele sunt asociate cu reduceri considerabile ale internărilor din motive cardiace.9 Acest lucru sugerează că pacienţii din grupurile de intervenţie pot obţine o stabilitate mai mare a plăcii fără modificări mari ale lumenului arterei coronare.

O cantitate semnificativă de cercetări a demonstrat că antrenamentul îmbunătăţeşte funcţia endotelială, permiţând astfel îmbunătăţirea fluxului sanguin periferic şi coronarian ca răspuns la efort. Aceasta reprezintă o schimbare de paradigmă în patofiziologia CAD. Acum suntem conştienţi de faptul că diametrul luminal al vaselor epicardice se modifică rapid ca răspuns la stimuli mecanici (legaţi de flux) şi endogeni sau farmacologici. Hambrecht şi colab.10 au studiat efectele antrenamentului fizic la pacienţii cu funcţie ventriculară redusă şi au raportat că fluxul sanguin la nivelul picioarelor în timpul perfuziei cu acetilcolină a fost îmbunătăţit în comparaţie cu martorii. Îmbunătăţirea după antrenament a fost atribuită unei creşteri a vasodilataţiei dependente de endoteliu cu o creştere a formării bazale de oxid nitric. Într-un studiu ulterior, aceşti investigatori au demonstrat o îmbunătăţire a vasodilataţiei dependente de endoteliu în vasele epicardice, precum şi a vaselor de rezistenţă la pacienţii cu CAD. După 4 săptămâni de antrenament cu exerciţii fizice, a existat o creştere cu 29% a rezervei de flux al arterei coronare în comparaţie cu grupul de control fără exerciţii fizice.11

Aceste constatări au fost confirmate de alte grupuri12-14 şi sugerează că antrenamentul fizic poate avea un efect profund asupra proprietăţilor vasodilatatoare ale endoteliului vascular. Explorarea ulterioară a efectelor antrenamentului fizic asupra comportamentului dinamic al endoteliului este o zonă ţintă importantă pentru cercetările viitoare la pacienţii atât cu, cât şi fără boală cardiovasculară existentă.

REHABILITARE CARDIACĂ DUPĂ UN INFARCTUL MIOCARDICII

Schimbările în economia asistenţei medicale au modificat drastic modul în care este implementată reabilitarea cardiacă. Şederea în spital este mai scurtă, progresia prin program este mai rapidă şi o mare parte din „reabilitarea cardiacă", aşa cum era cunoscută în mod tradiţional, s-a schimbat. Tiparele de rambursare diferă considerabil de la o stare la alta şi de la un program la altul. Cu perioade mai scurte de timp pentru ca medicii să interacţioneze cu şi să monitorizeze pacienţii, precum şi pentru a acoperi materialele educaţionale în mod adecvat, există o nevoie mai mare de programe structurate de ambulatoriu în casă sau comunitate. În mod tradiţional, fazele tipice care au fost incluse în reabilitare au fost faza I, care include unitatea de îngrijire coronariană şi îngrijirea pacientului internat în primele câteva zile după eveniment; faza II, care implică convalescenţă, un program ambulatoriu sau un program la domiciliu; şi faza III, care a fost

de obicei un program pe termen mai lung bazat pe comunitate sau acasă. Cursul precis al fiecărui program depinde în mod natural de nevoile individului şi de starea clinică.

Invaliditate datorată infarctului miocardic

Bolile cardiovasculare sunt cauza principală a limitării activităţii şi a beneficiilor pentru lucrătorii cu dizabilităţi în Statele Unite. De fapt, numai CAD este responsabil pentru aproape una dintre cele cinci indemnizaţii de invaliditate plătite de Administraţia Securităţii Sociale. Totuşi, impactul economic total rezultă din combinarea beneficiilor de securitate socială, asistenţă socială, venit din asigurarea de invaliditate, compensaţie pentru şomaj, pierderea veniturilor impozabile şi productivitatea redusă a lucrătorilor legată de bolile cardiovasculare. Din punct de vedere pur economic, este esenţial ca pacienţii cu CAD să fie reabilitaţi cât mai rapid şi eficient posibil pentru a le permite revenirea la un loc de muncă remunerat. Totuşi, la fel de importantă este ameliorarea impactului psihosocial al bolilor de inimă, inclusiv reducerea depresiei şi revenirea rapidă la rolurile sociale pre-boală în familie şi comunitate.

Din punct de vedere istoric, revenirea pacientului la locul de muncă, capacitatea de a conduce şi activitatea sexuală s-au bazat mai degrabă pe judecăţi clinice decât pe evaluări fiziologice. Aceste decizii ar trebui să se bazeze pe consecinţa evenimentului coronarian (de exemplu, ischemie, simptome de ICC, disritmii), natura activităţilor ocupaţionale sau recreative ale pacientului şi răspunsul la testul de efort înainte de externare. În general, dacă pacientul nu prezintă niciun răspuns nefavorabil la testele de efort submaximale şi atinge cinci sau mai multe echivalente metabolice (MET), este puţin probabil ca el sau ea să întâmpine dificultăţi în timpul activităţilor vieţii de zi cu zi. Lucrările mai solicitante sau cerinţele recreative nu ar trebui să fie iniţiate până când nu poate fi efectuat un test de efort limitat de simptome şi capacitatea de efort poate fi determinată şi corelată cu activităţile fizice dorite ale pacientului.

Factorii care influenţează revenirea la muncă a unui pacient includ vârsta; istoricul muncii; severitatea afectării cardiace; compensaţii financiare pentru boală; ignoranţa angajatorului cu privire la abilităţile pacientului; încetarea raporturilor de muncă; şi, cel mai important, percepţia pacientului asupra stării sale clinice. Eforturile echipei de reabilitare de a dezvolta o atitudine pozitivă şi un sentiment de bunăstare pentru pacient pot ajuta la ajustările profesionale adecvate. Atitudinea medicului afectează foarte mult şi revenirea la muncă a pacientului; încurajarea poate fi benefică.

Exerciţii în spital după un eveniment coronarian

Scopul începerii imediate a reabilitării cardiace este de a contracara efectele negative ale decondiţionării, mai degrabă decât de a promova adaptările de antrenament. De asemenea, oferă un moment ideal pentru a începe educaţia şi sprijinul psihologic. Aceste primele 3 până la 5 zile după un IM sau o intervenţie chirurgicală de bypass sunt esenţiale pentru începerea acestor procese. Literatura de specialitate este plină de studii care documentează eficacitatea şi siguranţa începerii activităţilor şi educaţiei la scurt timp după un eveniment

coronarian la pacienţii stabili.15 Activităţile adecvate includ iniţial şedinţa la pat, exerciţii active de mişcare, autoîngrijire şi trecerea la deambularea în jurul unităţii spitaliceşti sub supraveghere şi mai târziu la urcarea pe scări.

Educaţia pacientului

Educaţia trebuie începută înainte de începerea activităţilor fizice; pacientul poate avea lipsă de încredere în sine şi are nevoie de afirmare că activităţile sunt sigure. Educaţia pacientului în faza acută constă, de obicei, în explicaţii despre unitatea de îngrijire coronariană, programul de reabilitare cardiacă, simptome şi furnizarea modalităţilor de diagnosticare şi terapeutice de rutină. Pacientul trebuie educat cu privire la limitările impuse de boală, potenţialul de îmbunătăţire şi măsurile de precauţie care trebuie respectate. Programul trebuie să fie individualizat pentru pacient în funcţie de statutul psihosocial al acestuia. Starea clinică este determinată în mare măsură de severitatea IM, dar trebuie luat în considerare şi istoricul medical.

Teste de efort înainte de externarea din spital

Efectuarea unui test de efort înainte de externarea din spital oferă multe informaţii utile, inclusiv clarificarea răspunsului la efort, elaborarea unei prescripţii de exerciţii şi recunoaşterea necesităţii de medicamente sau intervenţii. De asemenea, poate avea un impact psihologic benefic asupra recuperării şi începe procesul de reabilitare. Testul este considerat primul pas în programul de exerciţii de reabilitare cardiacă în ambulatoriu.

Experţii au dezbătut dacă testul înainte de descărcare ar trebui efectuat la un nivel maxim şi dacă ar trebui efectuat la pacienţii cu IM cu supradenivelarea ST. Datele disponibile indică faptul că este sigur să se efectueze teste maxime sau aproape maxime la majoritatea pacienţilor post-IM, deşi nu s-a făcut o distincţie pentru prezenţa sau absenţa MI-urilor cu supradenivelarea ST. Testul înainte de descărcare a fost, în general, submaximal, dar punctul final „submaximal” adecvat a variat. În mod tradiţional, testul este oprit la un nivel care nu depăşeşte 5 MET sau un nivel de efort perceput Borg de 16. În multe spitale este utilizată o frecvenţă cardiacă ţintă submaximală (de exemplu, 110 bătăi/min pentru pacienţii care iau blocante Ş). Protocolul ar trebui modificat pentru a se adapta toleranţei reduse la efort a majorităţii pacienţilor care se recuperează după un infarct miocardic; rampa individualizată sau protocoalele Naughton sunt de preferat.16 Mai târziu, când se intenţionează revenirea la activităţi complete, testul poate fi limitat de simptome şi semne.

Valoarea prognostică a testului de pre-descărcare a fost studiată pe scară largă. O meta-analiză a arătat că o capacitate anormală de efort sau răspunsurile anormale ale tensiunii arteriale sistolice sunt predictori mai buni ai riscului crescut decât este depresia segmentului ST.17 Cu toate acestea, depresia segmentului ST indică probabil un risc crescut la bărbaţii care nu iau digoxină şi al căror ECG în repaus nu prezintă leziuni extinse. Criteriul de depresie a segmentului ST de 2 mm sau mai mult, împreună cu simptomele sau răspunsurile hemodinamice anormale, par a fi util pentru identificarea pacienţilor cu risc

mai mare care ar trebui luaţi în considerare pentru cateterismul cardiac şi, eventual, revascularizare.

Reabilitare cardiacă ambulatorie

Au fost folosite mai multe abordări ale reabilitării în ambulatoriu. În mod tradiţional, această fază începe la 1 până la 2 săptămâni după externarea din spital şi poate dura de la 1 până la 4 luni. Cel mai frecvent, pacienţii participă la sesiuni de exerciţii de grup de trei ori pe săptămână; cu toate acestea, frecvenţa exerciţiului este adesea modificată de obiectivele generale ale pacientului individual, capacităţile funcţionale, rambursarea, apropierea de spital sau clinică şi angajamentul personal. Primele câteva sesiuni de exerciţii pun de obicei accentul pe activităţi de încălzire şi de răcire cu doar o componentă aerobă modestă. Un test de efort maxim limitat de simptome este adesea recomandat la aproximativ 6 săptămâni după externarea din spital pentru a determina limitările adecvate ale activităţii.

Schimbările în modelele de rambursare au schimbat programele de ambulatoriu mai mult decât alte componente ale reabilitării cardiace. În multe cazuri, doar câteva exerciţii sau sesiuni educaţionale sunt rambursate. Trecerea de la un program de întreţinere în ambulatoriu la un program de întreţinere la domiciliu are loc acum mai rapid. Studiile randomizate au demonstrat că pacienţii se pot întoarce la muncă rapid şi în siguranţă în timpul reabilitării şi că participarea la reabilitare ajută acest proces. DeBusk şi colegii18 au fost pionier în aplicarea programelor de reabilitare la domiciliu în anii 1980; aceste programe folosesc fie supraveghere nemonitorizată, fie monitorizată prin telefon sau microprocesor. Programele de acasă sunt acum utilizate pe scară largă, iar siguranţa şi eficacitatea lor s-au dovedit a fi similare cu cele ale programelor mai convenţionale.

Siguranţa reabilitării cardiace

Siguranţa reabilitării cardiace în ambulatoriu a fost bine documentată. Van Camp19 a adunat date de la 167 de centre de reabilitare cardiacă selectate aleatoriu pe mai mult de 51.000 de pacienţi care au făcut exerciţii fizice mai mult de 2 milioane de ore. Pe o perioadă de 4 ani au avut loc doar 21 de resuscitari cardiace (dintre care 3 au eşuat) şi 8 infarcte miocardice. Aceasta înseamnă 8,9 stopuri cardiace, 3,4 infarcte şi 1,3 decese la un milion de ore de exerciţii fizice ale pacientului. În mod surprinzător, monitorizarea ECG a avut o influenţă redusă asupra complicaţiilor, ceea ce sugerează că cheltuielile suplimentare ale telemetriei ar putea să nu fie necesare. Într-o urmărire de 16 ani de la Spitalul William Beaumont din Michigan, 292.254 de ore de exerciţiu pentru pacienţi au fost înregistrate în programele de faza II şi III.20 În această perioadă, au apărut doar 5 complicaţii cardiovasculare majore, reprezentând o rată de 1 la 58.451 de ore de exerciţiu pacient. În ciuda incidenţei scăzute a acestor evenimente, personalul medical adecvat, instruit în utilizarea defibrilatoarelor externe automate, trebuie să fie disponibil pentru a răspunde atunci când apar evenimente.

Monitorizare în Reabilitare Ambulatorie

Experţii recunosc acum că doar un mic procent de pacienţi necesită monitorizare ECG continuă în timpul efortului. Eforturile de reducere a costului reabilitării, pe lângă recunoaşterea faptului că majoritatea pacienţilor se pot exercita în condiţii de siguranţă fără telemetrie continuă, au adus această schimbare. Tabelul 49-2 enumeră criteriile pentru monitorizarea ECG prezentate în Declaraţia de poziţie a Colegiului American de Cardiologie privind reabilitarea cardiacă.21

Tabelul 49-2 Criteriile Colegiului American de Cardiologie pentru monitorizarea electrocardiografică în timpul reabilitării cardiace

Funcţie ventriculară stângă sever deprimată (fracţia de ejecţie < 30%)

Aritmie ventriculară complexă de repaus (tip scăzut

4 sau 5)

Aritmii ventriculare care apar sau cresc odata cu exercitiile fizice

Scăderea tensiunii arteriale sistolice cu exerciţii fizice

Supravieţuitorii morţii subite cardiace

Pacienţi care urmează un infarct miocardic complicat de insuficienţă cardiacă congestivă, şoc cardiogen şi/sau aritmii ventriculare grave

Pacienţi cu boală coronariană severă şi ischemie marcată indusă de efort

Incapacitatea de a auto-monitoriza intensitatea din cauza deficienţelor fizice sau intelectuale

De la Colegiul American de Cardiologie: lucrare de poziţie privind reabilitarea cardiacă. J Am Coll Cardiol 1986;7:451-3.

Program de întreţinere

Progresarea la un program de întreţinere în afara spitalului este de dorit pentru a menţine adaptările de antrenament şi pentru a ajuta la prevenirea reapariţiei evenimentelor sau simptomelor. Perioada de timp necesară înainte ca pacienţii să treacă de la un program supravegheat la un program de întreţinere poate varia considerabil, în funcţie de rambursare, stabilitatea pacientului, capacitatea de efort şi nevoile individuale ale pacientului, dar rareori depăşeşte 12 săptămâni. Pacientul trebuie să înţeleagă cum să-şi monitorizeze propria intensitate a exerciţiului, să înţeleagă cum să recunoască simptomele şi să aibă cunoştinţe de bază despre boala şi medicamentele sale specifice. Atunci când se fac recomandări de activitate ocupaţională pentru pacienţi, poate fi util să cunoaşteţi cerinţele energetice estimate ale diferitelor activităţi (Tabelul 49-3). În acest fel, recomandările adecvate pot echilibra limitările funcţionale ale pacientului cu nevoia de a reveni la muncă, dorinţa de a continua activităţile recreative sau ambele.

Efectuarea unui test de efort înainte de programul de întreţinere este esenţială pentru a oferi o prescripţie de exerciţii, pentru a confirma siguranţa exerciţiului pentru un anumit pacient şi pentru a evalua riscul pentru evenimente cardiace viitoare. Finanţarea pentru această fază trebuie adesea suportată de pacient, deoarece majoritatea tipurilor de asigurări de sănătate nu o acoperă.

Prescripţie de exerciţii pentru reabilitarea ambulatorie

Colegiul American de Medicină Sportivă defineşte prescripţia de exerciţii ca „... procesul prin care regimul de activitate fizică recomandat al unei persoane este conceput într-o manieră sistematică şi individualizată."22 O „manieră individualizată" implică stabilirea unor strategii specifice pentru a optimiza revenirea la locul de muncă sau activităţile din viaţa de zi cu zi, reducerea factorilor de risc pentru viitoarele evenimente cardiace şi maximizarea capacităţii pacientului de a menţine un stil de viaţă activ. Dezvoltarea unei prescripţii de exerciţii adecvate pentru a îndeplini

nevoile individuale ale pacientului au o bază ştiinţifică solidă,15,22,23, dar există şi o artă a programării eficiente a exerciţiilor. Niciun program nu este cel mai bun pentru toţi pacienţii sau chiar pentru un singur pacient în timp; capacităţile, nevoile profesionale şi aşteptările diferă de la un pacient la altul şi se pot schimba odată cu trecerea timpului. Astfel, arta prescrierii exerciţiilor se bazează pe abilităţile medicului sau fiziologului de exerciţiu de a sintetiza factori fiziopatologici, psihosociali şi vocaţionali şi de a adapta prescripţia de exerciţii la nevoile şi obiectivele realiste ale pacientului. O ultimă consideraţie, dar importantă, este selecţia activităţilor de care individul se bucură şi va fi mai probabil să le efectueze după încheierea programului formal de reabilitare.

Principiile prescrierii exerciţiilor fizice

Antrenamentul implică adaptări cronice ale corpului la cerinţele impuse acestuia. Un efect de antrenament este cel mai bine măsurat ca o creştere a VO2 de vârf, dar nu toate instituţiile au echipamente de schimb de gaze şi există multe modalităţi de cuantificare a rezultatelor funcţionale ale reabilitării. De exemplu, după reabilitare, unii pacienţi pot fi mai potriviţi să desfăşoare niveluri submaximale de activitate pentru perioade mai lungi, să rămână independenţi, să continue să lucreze sau să se alăture prietenilor lor pe terenul de golf. Toate acestea pot fi obiective importante pentru un anumit pacient şi pot apărea chiar şi cu o modificare minimă a VO2 de vârf.

Componentele majore ale prescripţiei de exerciţii sunt frecvenţa, intensitatea, durata, modul şi rata de progresie. În general, aceste principii se aplică atât pacientului cu boli de inimă, cât şi adultului sănătos; cu toate acestea, modurile în care sunt aplicate diferă. În general, este acceptat că creşterile Vo2 max sunt realizate dacă o persoană face exerciţii dinamice pe o perioadă cuprinsă între 15 şi 60 de minute, de 3 până la 5 ori pe săptămână, la o intensitate echivalentă cu 50% până la 80% din capacitatea sa maximă. Exerciţiile dinamice sunt cele care angajează grupe mari de muşchi într-o manieră ritmică, cum ar fi mersul pe banda de alergare, ergometria cu bicicleta, canotajul, pasul şi ergometria braţului.

Perioadele scurte de încălzire şi răcire sunt încurajate pentru participanţii la programele de reabilitare cardiacă.

O mare parte din arta prescrierii exerciţiilor implică individualizarea intensităţii exerciţiului. De obicei, intensitatea exerciţiului este exprimată ca procent din capacitatea maximă, fie în termeni absoluţi (adică, sarcina de lucru sau waţi), fie în relaţie cu ritmul cardiac maxim, absorbţia maximă de oxigen sau efortul perceput. S-a demonstrat că beneficiile antrenamentului apar cu utilizarea intensităţilor exerciţiului care variază de la 40% la 85% din absorbţia maximă de oxigen, care sunt în general echivalente cu 50% până la 90% din ritmul cardiac maxim. Cu toate acestea, intensitatea pe care o poate menţine un anumit individ pentru o anumită perioadă de timp variază foarte mult. În general, intensitatea cea mai potrivită pentru majoritatea pacienţilor din programele de reabilitare este de 50% până la 70%.

Figura 49-1 Diagrama de flux pentru elaborarea unei prescripţii de exerciţii folosind ritmul cardiac la un pacient tipic care iniţiază un program de reabilitare.

80 bătăi/min x 60% = 48 bătăi/min

Adăugaţi ritmul cardiac de repaus pentru a obţine ritmul cardiac de antrenament

48 bătăi/min + 70 bătăi/min = 118 bătăi/min

Prescripţionaţi intervalul de frecvenţă cardiacă de antrenament (115-125 bătăi/min)

capacitate maxima. Intensitatea efectivă a exerciţiului prescris pentru pacient ar trebui să depindă în mod natural de obiective, starea de sănătate, durata de timp de la infarct sau intervenţie chirurgicală, simptome şi starea iniţială de fitness.

Antrenamentul este un fenomen general; nu există un prag adevărat dincolo de care pacienţii obţin beneficii. Astfel, atâta timp cât pacienţii exercită în siguranţă, setarea intensităţii exerciţiului este o practică mai puţin rigidă decât era cu ani în urmă. În plus, capacitatea pacientului de a tolera activităţile se poate schimba zilnic. Alţi factori, cum ar fi ora din zi, mediul înconjurător şi timpul de când au fost luate medicamentele, pot influenţa răspunsul pacientului la exerciţii fizice, iar prescripţia de exerciţii trebuie ajustată în consecinţă. De asemenea, este util să folosiţi o fereastră de intensitate care variază cu aproximativ 10% peste şi 10% sub nivelul dorit.

Testul de efort gradat este baza pe care se bazează o prescripţie de exerciţii sigură şi eficientă. Pentru a obţine o intensitate de antrenament dorită, absorbţia de oxigen sau o

estimare a acesteia trebuie cuantificată în timpul unui test de efort maxim sau limitat de simptome. Deoarece ritmul cardiac este uşor de măsurat şi este liniar legat de absorbţia de oxigen, a devenit un standard prin care intensitatea antrenamentului este estimată în timpul sesiunilor de exerciţii. Cea mai utilă metodă este cunoscută sub numele de rezervă de ritm cardiac. Această metodă utilizează un procent din diferenţa dintre ritmul cardiac maxim şi ritmul cardiac în repaus şi adaugă această valoare la ritmul cardiac în repaus. Un exemplu de pacient tipic căruia i se prescrie o reţetă de exerciţii la 60% din rezerva de frecvenţă cardiacă este ilustrat în Figura 49-1. Aceasta este denumită şi formula Karvonen şi este de încredere la pacienţii cu ritm sinusal normal ale căror măsurători ale frecvenţei cardiace în repaus şi maxime sunt precise. O frecvenţă cardiacă ţintă estimată pentru exerciţiu ar trebui să fie completată prin luarea în considerare a nivelului MET al pacientului în raport cu maximul său, efortul perceput şi simptomele.

Contraindicaţii pentru antrenamentul fizic

Contraindicaţiile absolute includ angina pectorală instabilă, disecţia aortică, blocul cardiac complet, hipertensiunea arterială necontrolată, insuficienţa cardiacă decompensată, disritmiile necontrolate, tromboflebita şi alte boli complicate care împiedică exerciţiul fizic. Contraindicaţiile relative includ contracţii ventriculare premature frecvente, disritmii controlate, claudicaţie intermitentă, tulburări metabolice şi anemie moderată sau boli pulmonare. Studiile arată că, dacă sunt luate în considerare aceste contraindicaţii, incidenţa complicaţiilor legate de efort în programele de reabilitare cardiacă este extrem de scăzută şi, din cauza disponibilităţii defibrilaţiei rapide, evenimentele grave apar rar.

Reabilitarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică

Până la sfârşitul anilor 1980, CHF stabil a fost considerat de multe autorităţi o contraindicaţie pentru participarea la un program de exerciţii fizice. Astăzi se ştie că pacienţii cu ICC obţin beneficii considerabile din reabilitarea cardiacă. Studiile randomizate efectuate în anii 1990 indică faptul că beneficiul fiziologic major al antrenamentului în ICC apare mai degrabă în muşchiul scheletic decât în inima în sine.24

Abordarea clinică a pacientului cu ICC care este luat în considerare pentru un program de reabilitare este similară cu cea pentru pacientul post-IM descris mai devreme, deşi sunt de remarcat câteva diferenţe importante. Pacienţii trebuie să fie stabili, iar cei care prezintă dispnee semnificativă la efort, edem periferic sau alte semne care indică o insuficienţă pe partea dreaptă trebuie amânaţi până când absenţa acestor semne este asigurată. Potenţialul de complicaţii în timpul efortului poate fi mai mare la pacienţii cu ICC comparativ cu pacienţii cu funcţie ventriculară stângă normală. Ar trebui luat în considerare un număr mai mare de medicamente care pot influenţa răspunsurile la efort, inclusiv agenţi vasoactivi, antiaritmici, inotropi şi blocanţi Ş. Capacitatea de efort tinde să fie semnificativ mai mică decât cea a pacientului tipic cu boală coronariană. Numeroase anomalii hemodinamice stau la baza capacităţii reduse de efort în ICC, inclusiv răspunsuri afectate ale frecvenţei cardiace, incapacitatea de a distribui în mod normal debitul cardiac, capacitate vasodilatatoare arterială anormală, metabolismul celular anormal în muşchii scheletici, rezistenţă vasculară

pulmonară și sistemică crescută și anomalii ventilatorii care măresc munca de respirație și provoacă dispnee de efort sugerează că aceste anomalii pot fi îmbunătățite prin exerciții fizice. antrenament.24

Majoritatea pacienților cu funcție ventriculară stângă redusă care sunt stabili clinic (inclusiv absența semnelor de insuficiență pe partea dreaptă, absența dispneei semnificative la efort și absența edemului periferic) și au toleranță redusă la efort sunt candidați pentru programele de efort. Excluderea pacienților cu semne și simptome de eșec pe partea dreaptă sau tratarea lor judicioasă înainte de a intra într-un program este adesea necesară. Un test de efort este deosebit de important înainte de a începe programul pentru a asigura siguranța participării. Anomaliile de ritm, hipotensiunea arterială la efort sau alte semne de instabilitate trebuie excluse. Măsurătorile de schimb de gaze expirate sunt deosebit de informative în acest grup deoarece oferă o îmbunătățire a preciziei și permit o evaluare a anomaliilor ventilatorii care sunt frecvente în această afecțiune.24,25 Monitorizarea ECG în timpul efortului este mai des indicată în acest grup. Trebuie acordată atenție modificărilor zilnice ale greutății corporale, stării de ritm și simptomelor.

Un număr tot mai mare de pacienți au suferit transplant cardiac pentru insuficiență cardiacă în stadiu terminal, iar astăzi aproximativ trei sferturi dintre acești pacienți rămân în viață după 5 ani. Mai multe rapoarte au abordat efectele antrenamentului după transplantul cardiac. Aceste studii au demonstrat creșteri ale absorbției maxime de oxigen, reduceri ale frecvenței cardiace în repaus și submaximale și răspunsuri ventilatorii îmbunătățite la exercițiu.26,27 Combinația dintre îmbunătățirea funcției cardiace, modificări ale metabolismului mușchilor scheletici și îmbunătățiri ale forței contribuie la îmbunătățirea toleranței la efort cu antrenament la acești pacienți.

Meta-analize ale supraviețuirii după reabilitarea cardiacă

Beneficiile generale ale reabilitării cardiace sunt acum larg acceptate. Sunt disponibile recenzii cuprinzătoare care confirmă aceste beneficii.5,15,24 Deoarece niciunul dintre studiile cu un singur centru nu a fost suficient de puternic pentru a documenta în mod adecvat modificările mortalității, au fost efectuate o serie de meta-analize pentru a evalua impactul reabilitării cardiace asupra evenimentelor fatale și nonfatale. O'Connor și colegii28 au efectuat o meta-analiză a 22 de studii randomizate de reabilitare cardiacă care au implicat 4554 de pacienți. Ei au descoperit o reducere cu 20% a riscului de mortalitate totală, o reducere cu 22% a mortalității cardiovasculare și o reducere cu 25% a riscului de reinfarct fatal. Oldridge și asociații29 au efectuat o meta-analiză similară cu 10 studii randomizate care au inclus 4347 de pacienți și au găsit o reducere similară a mortalității de orice cauză și cardiovasculară la pacienții supuși reabilitării cardiace. Ratele de șanse cumulate pentru studiile combinate sugerează reduceri de 24% și, respectiv, 25% ale deceselor de toate cauzele și, respectiv, cardiovasculare, în rândul grupurilor de exerciții fizice. Criticile la adresa acestor analize sunt că fiecare dintre studiile grupate nu a fost uniform în tratamentul pacienților și că o intervenție fără exerciții fizice efectuată în diferitele studii ar fi putut influența rezultatele. Cu toate acestea, aceste două meta-analize au fost citate pe scară largă și au fost foarte influente în sprijinul reabilitării cardiace.

Taylor şi colegii2 au efectuat o metaanaliză actualizată a studiilor de reabilitare în rândul pacienţilor cu boală coronariană. Studiile menţionate anterior s-au concentrat pe studii efectuate în anii 1970 şi 1980, dar ultimul studiu a inclus studii până în 2003. Un total de 48 de studii care au implicat 8940 de pacienţi au îndeplinit criteriile de includere. Comparativ cu îngrijirea obişnuită, reabilitarea cardiacă a fost asociată cu o reducere a mortalităţii de toate cauzele (odds ratio [OR] = 0,80) şi a mortalităţii cardiace (OR = 0,74). În plus, participarea la reabilitarea cardiacă a fost asociată cu reduceri mai mari ale colesterolului, trigliceridelor şi tensiunii arteriale sistolice. Cu toate acestea, nu au existat diferenţe între grupurile de reabilitare şi de îngrijire obişnuită în ceea ce priveşte reinfarctele nonfatale sau ratele de revascularizare. Este important că efectul reabilitării asupra mortalităţii a fost independent de diagnosticul de ICC, tipul de reabilitare, doza de intervenţie a exerciţiului fizic, durata urmăririi, calitatea studiului sau data publicării studiului.

Deşi efectele mortalităţii ale reabilitării pe bază de efort asupra rezultatelor la pacienţii cu infarct miocardic sunt cunoscute de ceva timp (adică din anii 1980), meta-analizele în rândul pacienţilor cu ICC au fost efectuate doar recent. Până la sfârşitul anilor 1980, activitatea a fost în general restricţionată la pacienţii cu ICC, în mare parte din cauza preocupărilor legate de siguranţă şi a efectelor necunoscute asupra procesului de remodelare miocardică. În anii 1990, numeroase studii au demonstrat că antrenamentul fizic este sigur pentru aceşti pacienţi şi au fost publicate mai multe studii de referinţă care au folosit tehnici imagistice înalt tehnologice care au atenuat preocupările cu privire la efectele antrenamentului asupra remodelării ventriculare stângi.

A fost finalizat un studiu de colaborare (studiul ExTraMATCH) al centrelor europene care au efectuat studii de antrenament la pacienţii cu ICC în anii 1990.3 Această meta-analiză a inclus studii de exerciţii controlate în ICC şi a fost concepută pentru a oferi estimări ale beneficiilor tratamentului asupra mortalităţii şi internării în spital. Nouă studii au îndeplinit criteriile de includere a studiului, cuprinzând un total de 395 de pacienţi cu intervenţie fizică şi 406 de control. După o perioadă medie de urmărire de 705 zile, s-a constatat că antrenamentul a redus mortalitatea cu 35% şi a redus rezultatul compozit al decesului sau al internării la spital cu 28%. Mai mult, nu a existat nicio dovadă că orice subgrup (vârstnici, capacitate de efort sau funcţie ventriculară redusă sever, tip de ICC, durata antrenamentului sau sex) ar fi mai puţin probabil să beneficieze de antrenament.

PEISAJUL EVOLUTIV PENTRU REABILITARE CARDIACA

Deambularea precoce şi progresivă a pacienţilor după un infarct miocardic este acum considerată îngrijire de rutină. În ciuda multor terapii noi în medicina cardiovasculară, reabilitarea cardiacă menţine un loc important în reducerea morbidităţii şi mortalităţii.2,3,4,15,28,29 Studiile controlate, atunci când sunt combinate, demonstrează că eficacitatea reabilitării în reducerea

mortalitatea este similară cu cele mai bune intervenţii medicale.15 Mai mult, reabilitarea cardiacă a redirecţionat interesul către preocupările umaniste, oferind un echilibru accentului pus pe tehnologia complexă. De asemenea, oferă un mediu ideal pentru

supravegherea pacientului şi pentru asigurarea stabilităţii după o procedură intervenţională. Ghidurile consideră acum reabilitarea cardiacă ca un mediu adecvat pentru reducerea cuprinzătoare a riscului şi prevenirea secundară.30 Datele disponibile sugerează că reabilitarea cardiacă este solidă din punct de vedere economic.31,32

Medicina se confruntă în prezent cu o evoluţie către evaluarea eficacităţii tehnologice şi a rezultatelor. Economiştii din domeniul sănătăţii şi legislatorii reexaminează valoarea acordată tuturor formelor de îngrijire medicală. Deşi această mişcare a schimbat modul în care este implementată reabilitarea cardiacă, studiile i-au confirmat valoarea. Unele dintre modurile în care mediul economic actual a schimbat reabilitarea cardiacă includ o scădere a monitorizării ECG directe, şederi mai scurte în spital şi o progresie mai rapidă către programele la domiciliu. Frecvenţa intervenţiilor a redus morbiditatea asociată cu infarctul miocardic. Datele privind eficacitatea, siguranţa şi progresele tehnologice în tratamentul bolilor cardiovasculare au arătat că reabilitarea cardiacă s-a schimbat în aşa fel încât o gamă mai largă de pacienţi poate beneficia de aceste servicii decât în trecut. De exemplu, pacienţii cu ICC stabilă, cândva excluşi din programele de reabilitare cardiacă, sunt acum consideraţi a fi printre cei care beneficiază cel mai mult. Pacemaker, post-transplant, postbypass, post-chirurgie valvulară şi pacienţii claudicanţi reprezintă acum o parte semnificativă a pacienţilor din multe programe. În ciuda acestui fapt, majoritatea pacienţilor eligibili (până la 90%) nu reuşesc să primească aceste servicii. Nu toţi pacienţii au nevoie de toate componentele reabilitării cardiace, dar direcţionarea acestor servicii către pacienţii care au cea mai mare nevoie de ele rămâne una dintre provocările importante pentru domeniu33.

În cele din urmă, a existat o schimbare în mesajul de îngrijire a sănătăţii publice către „activitatea" fizică ca fiind benefică în mod inerent, indiferent de măsurătorile obiective ale „aptitudinii". Acest lucru a determinat o schimbare în atenţia de la morbiditate, mortalitate şi capacitatea de exerciţiu la probleme legate de menţinerea unui stil de viaţă activ şi optimizarea capacităţii pacientului de a îndeplini provocările fizice oferite de activităţile ocupaţionale sau recreative.

Referinţe

Convertino VA: Valoarea stresului ortostatic în menţinerea stării funcţionale la scurt timp după infarctul miocardic sau bypass-ul arterei cardiace. J Cardiovasc Nurs 2003;18:124-30.

Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, şi colab: Reabilitare bazată pe exerciţii pentru pacienţii cu boală coronariană: revizuire sistematică şi meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Am J Med 2004;16:682-92.

Piepoli MF, Davos C, Francis DP şi colab: Metaanaliza antrenamentului cu exerciţii fizice a studiilor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. (ExTraMATCH). BMJ 2004;328:189.

Smart N, Marwick TH: Exerciţii de antrenament pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă: O revizuire sistemică a factorilor care îmbunătăţesc mortalitatea şi morbiditatea pacienţilor. Am J Med 2004;116:693-706.

Froelicher VF, Myers J: Exerciţiul şi inima, ed. a patra, Philadelphia, WB Saunders, 2000.

Rowell LB, O'Leary DS, Kellog DL: Integrarea sistemelor de control cardiovascular în timpul exerciţiului. În Rowell LB, Shepherd JT (eds): Exerciţiu: Reglementarea şi integrarea sistemelor multiple. Manual de fiziologie. New York, Oxford University Press, 1996.

Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, el al: Perfuzia miocardică şi regresia bolii coronariene la pacienţii cu un regim de exerciţii fizice intensive şi dietă săracă în grăsimi. J Am Coll Cardiol 1992;19:34-42.

Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al: Diverse intensităţi ale activităţii fizice în timpul liber la pacienţii cu boală coronariană: Efecte asupra fitnessului cardiorespirator şi progresia leziunilor aterosclerotice coronariene. J Am Coll Cardiol 1993;22:468-77.

Haskell WL, Alderman EL, Fair JM şi colab: Efectele reducerii intensive a factorilor de risc multiplu asupra aterosclerozei coronariene şi a evenimentelor cardiace clinice la bărbaţi şi femei cu boală coronariană: Proiectul de intervenţie cu risc coronarian Stanford (SCRIP). Circulation 1994;89:975-90.

Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Efectul exerciţiului asupra funcţiei endoteliale coronariene la pacienţii cu boală coronariană. N Engl J Med 2000;342:454-60.

Hambrecht R, Fiehen E, Weigl C, et al: Exerciţiul fizic regulat corectează disfuncţia endotelială şi îmbunătăţeşte capacitatea de efort la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 1998;98: 2709-15.

Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL şi colab.: Efectul antrenamentului fizic asupra funcţiei endoteliale la bărbaţii cu boală coronariană. Am J Cardiol 2004;93:617-20.

Gokce N, Vita JA, Bader DS şi colab.: Efectul exerciţiului asupra funcţiei endoteliale a extremităţilor superioare şi inferioare la pacienţii cu boală coronariană. Am J Cardiol 2002;90:124-7.

Moyna NM, Thompson PD: Efectul activităţii fizice asupra funcţiei endoteliale la om. Acta Physiol Scand 2004;180: 113-23.

Agenţia pentru Politici de Îngrijire a Sănătăţii şi Ghiduri de Practică Clinică de Cercetare. Reabilitare cardiacă. Washington, DC: Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA, 1995.

Myers J: Optimizarea testului clinic de efort: un comentariu asupra protocolului de exerciţiu. Monitor de insuficienţă cardiacă 2004;4:82-9.

Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K şi colab.: O meta-analiză a stratificării riscului înainte de descărcare după infarct miocardic acut cu electrocardiografie de stres, perfuzie miocardică şi imagistica funcţiei ventriculare. Am J Cardiol 1996;78:1327-37.

DeBusk RF, Haskell WL, Miller NH şi colab.: Reabilitare la domiciliu dirijată medical la scurt timp după infarct miocardic acut necomplicat clinic: un nou model pentru îngrijirea pacientului. Am J Cardiol 1985;55:251.

Van Camp SP, Peterson RA: Complicaţiile cardiovasculare ale programelor de reabilitare cardiacă în ambulatoriu. JAMA 1986;256: 1160-3.

Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S şi colab.: Siguranţa terapiei cu exerciţii de reabilitare cardiacă în ambulatoriu supravegheată medical: o urmărire de 16 ani. Chest 1998;114:902-6.

Colegiul American de Cardiologie: Raport de poziţie privind reabilitarea cardiacă. J Am Coll Cardiol 1986;7:451-3.

Standul de poziţie al Colegiului American de Medicină Sportivă: Cantitatea şi calitatea recomandată a exerciţiilor pentru dezvoltarea şi menţinerea aptitudinii cardiorespiratorii şi musculare şi a flexibilităţii la adulţii sănătoşi. Med Sci Sports Exercic 1998;30: 975-91.

Colegiul American de Medicină Sportivă: Ghid pentru testarea efortului şi prescripţia de efort, a 7-a ed. Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al: Exercise and Heart Failure; O declaraţie a Comitetului Asociaţiei Americane a Inimii pentru exerciţii fizice, reabilitare şi prevenire. Tiraj 2003; 107:1210-25.

Myers J, Froelicher VF: determinanţi hemodinamici ai capacităţii de efort în insuficienţa cardiacă cronică. Ann Intern Med 1991;115: 377-86.

Braith RW, Edwards DG: Exerciţiu după transplantul de inimă. Sports Med 2000;30:171-92.

Haykowsky M, Eves N, Figgures L şi colab.: Efectul antrenamentului cu exerciţii asupra vârfului VO2 şi a funcţiei sistolice ventriculare stângi la primitorii de transplant cardiac recent. Am J Cardiol 2005;95: 1002-4.

O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al: O prezentare generală a studiilor randomizate de reabilitare cu exerciţii fizice după infarctul miocardic. Circulation 1989;80:234-44.

Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, et al: Reabilitare cardiacă după infarct miocardic. Experienţă combinată a studiilor clinice randomizate. JAMA 1988;260:945-50.

Ades PA, Balady GJ, Berra K: Transformarea programelor de reabilitare cardiacă bazate pe exerciţii în centre de prevenire secundară: un imperativ naţional. J Cardiopulm Rehabil 2001;21:263-73.

Yu CM, Lau CP, Chau J, et al: Un curs scurt de program de reabilitare cardiacă este extrem de rentabil în îmbunătăţirea calităţii vieţii pe termen lung la pacienţii cu infarct miocardic recent sau intervenţie coronariană percutanată. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:1915-22.

Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, şi colab.: Angioplastia coronariană percutanată în comparaţie cu antrenamentul fizic la pacienţii cu boală coronariană stabilă: un studiu randomizat. Tiraj 2004;109:1371-8.

Froelicher VF, Herbert W, Myers J, et al: Cum este influenţată reabilitarea cardiacă de schimbările în furnizarea de îngrijiri medicale.

J Cardiopulm Rehabil 1996;16:151-9.

Anexa 1

Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

Jeffrey B. Washam, PharmD

GHID PENTRU INTERPRETAREA TABELELOR INTEGRAŢII DE MEDICAMENT

Tabelele cuprinzătoare de medicamente care urmează sunt aranjate în general în secvenţa capitolelor din acest manual. Ele sunt menite să servească drept referinţă şi ghid pentru clinicieni. Cu toate acestea, rămâne responsabilitatea fiecărui clinician să evalueze caracterul adecvat al terapiei şi dozării în contextul situaţiei clinice a unui pacient individual. Când au de-a face cu noi agenţi terapeutici, clinicienii ar trebui să se familiarizeze cu indicaţiile adecvate, dozele şi recomandările de monitorizare, cum ar fi cele găsite în capitolele corespunzătoare din acest manual, precum şi în citatele din literatură care sunt furnizate.

Tabelul A1-1

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 863

Referinţă pentru (secţiunea 1-blocante: Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al: Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Document de consens de experţi privind |3-blocantele receptorilor adrenergici. Eur Heart J 2004;25:1341-62.

ACE, enzime de conversie a angiotensinei; SCA, sindrom coronarian acut; ACT, timpul de coagulare activat; aPTT, timp de tromboplastină parţială activată; BP; tensiunea arterială; CABG, grefa de bypass coronarian; CBC, număr complet de celule sanguine; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; Cl, infuzie continuă; CrCl, clearance-ul creatininei; CYP, citocrom; TVP, tromboză venoasă profundă; ECG; electrocardiografice; Elim, eliminare; ER; eliberare prelungită; BRST, boală renală în stadiu terminal; F, biodisponibilitate; GI, gastrointestinal; HIT-2, trombocitopenie indusă de heparină; HMG-CoA, hidroxi-3-metilglutaril coenzima A;

HTA, hipertensiune arterială; IC, intracoronarian; INR, International Normalized Ratio; IR, eliberare imediată; ISA, activitate simpatomimetică intrinsecă; IV, intravenos; LBW, greutate corporală slabă; LFT, teste ale funcţiei hepatice; HBPM, heparină cu greutate moleculară mică; VS, ventricular stâng; LVD, disfuncţie ventriculară stângă; MAO, monoaminoxidază; max, maxim; Ml, infarct miocardic; N/A, nu este cazul; NAPA, N-acetilprocainamidă; ND, fără date; NS, nesemnificativ; PCI, intervenţie coronariană percutanată; PCWP, presiunea capilarului pulmonar; PE, embolie pulmonară; PKIN, farmacocinetică; PTCA, angioplastie coronariană transluminală percutanată; RBC, globule roşii; Rl, insuficienta renala; r-PA, reteplază; SC, subcutanat; SCr, creatinina serică; SL, sublingual; SR, eliberare susţinută; T]/2, timpul de înjumătăţire; t-PA, activator de plasminogen de tip tisular; UA/NSTEMI, angină instabilă/infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST; Vj, volumul de distribuţie; FV, fibrilaţie ventriculară; TV, tahicardie ventriculară. Pentru mai multe discuţii, vezi capitolul(ele) 5-12, 14, 31.

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 5-12, 14. ISDN, dinitrat de izosorbid; I5MN, izosorbid-5-mononitrat.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 865

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul(ele) 5-12, 30-40.

Medicamentul PKIN

Interacţiuni

Clinic

Atenţionări

Note

Referinţă

Concentraţiile blocantelor dihidropiridinei ale canalelor de calciu pot fi crescute prin următoarele: amiodarona, antifungice azolice, claritromicină, delavirdină, eritromicină, fluoxetină, fluvoxamină, suc de grepfrut, metronidazol, nefazodonă, inhibitori de protează, zafirlukast.

Concentraţiile pot fi scăzute de următoarele: barbiturice, carbamazepină, nevirapină, fenobarbital, fenitoină, primidonă, rifabutină, rifampină.

Hipotensiune arterială, ameţeli, înroşire, cefalee, edem periferic

Se administrează pe stomacul gol pentru a creşte biodisponibilitatea.

Abernethy DR, Schwartz JB: Medicamente antagoniste de calciu. N Engl J Med 1999;341: 1447-57.

A continuat

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru mai multe discuţii, vezi capitolul(ele) 5-12, 19, 23.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 869

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 5-12.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 871

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 5-12.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 873

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 875

Lepirudin

N / A

0,2 L/kg

Renale (45-48%)

1,3 h, prelungit în Rl

trombocitopenie indusă de heparină (HIT)

Pentru pacienţii cu CrCl

> 60 ml/min: doză de încărcare de 0,4 mg/kg bolus IV (max 44 mg), urmată de un Cl de 0,15 mg/kg/h

(maxim 16,5 mg/h)

Pentru pacienţii cu CrCl

60 ml/min: doza de încărcare = 0,2 mg/kg bolus IV Perfuzie de întreţinere la pacienţii cu insuficienţă renală:

CrCl 45-60 ml/min:

viteza de perfuzie

0,075 mg/kg/h

CrCl 30-44 mL/min: viteza de perfuzie

0,045 mg/kg/h

CrCl 15-29 mL/min: viteza de perfuzie

0,0225 mg/kg/h

CrCl <15 ml/min:

fara infuzie

Pentru pacienţii cu CrCl

15 ml/min: injecţii suplimentare în bolus de

Se pot administra 0,1 mg/kg o dată la două zile dacă aRTT scade sub intervalul terapeutic

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 877

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 5-12.

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 2,5, 10, 11, 12, 24, 47.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 879

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 88

Tenecteplază

N / A

- Volumul plasmatic

hepatic

Evaluarea siguranţei şi eficacităţii unui nou trombolitic (ASSENT-2) Investigatori: Tenecteplază singlebolus comparativ cu alteplază cu încărcare frontală în infarctul miocardic acut: Studiul randomizat dublu-orb ASSENT-2. Lancet 1999;354: 716-22.

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 5,11.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 883

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 2, 14, 19, 24.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 885

Referinţă pentru secţiunea enzimei de conversie a angiotensinei: Brown NJ, Vaughan DE: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Circulation 1998;97:1411-20. Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 5, 14, 30.

Pentru abrevieri, vezi p. 846. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 5, 14, 30.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 887

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 14, 30.

888 I Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 889

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 17.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 891

892 I Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 893

Chinidină

60-80%

2,7 ± 1,2

L/kg (redus în HF)

80%

Hepatic (CYP 3A4)/ renal

Concentrația serică a medicamentului:

2-6 mcg/ml

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 895

Secţiunea de referinţă pentru agenţi antiaritmici: Kowey PR: Efectele farmacologice ale medicamentelor antiaritmice. Examinaţi şi actualizaţi. Arch Intern Med 1998;158:325-32. Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, vezi capitolul 19.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 897

898 I Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 26, 27.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

00

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 26, 27.

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 26, 27.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 901

902 I Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

A continuat

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 14, 17, 30.

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 903

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 11, 14.

Braţul cu doxazozină al studiului ALLHAT sa încheiat devreme după ce analiza intermediară a demonstrat un risc crescut de accident vascular cerebral şi ICC în braţul cu doxazozină în comparaţie cu terapia cu clortalidonă. Referinţe pentru secţiunea cq-antagonists: Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM: Doxazosin. O actualizare a farmacologiei sale clinice şi a aplicaţiilor terapeutice în hipertensiune arterială şi hiperplazie benignă de prostată. Drugs 1995;49:295-320; VincetJ, Meredity PA, Reid JL şi colab.: Farmacocinetica clinică a prazosinului—1985. Clin Pharmacokinet 1985;10:144-54; Titmarsh S, Monk JP: Terazosin: O revizuire a proprietăţilor sale farmacodinamice şi farmacocinetice şi a eficacităţii

terapeutice în hipertensiunea esenţială. Drugs 1987;33:461-77; Ofiţerii şi coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de Cercetare Colaborativ ALLHAT: Evenimente cardiovasculare majore la pacienţii hipertensivi randomizaţi la doxazosin vs. clortalidonă. Tratamentul antihipertensiv şi hipolipemiant pentru prevenirea unui atac de cord (ALLHAT). JAMA 2000;283:1967-75.

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 14, 30.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 905

906 I Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru mai multe discuţii, vezi capitolul 30.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 907

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru mai multe discuţii, vezi capitolul 30.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 909

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 14, 17, 30, 37.

910 I Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

Pentru abrevieri, vezi p. 864.

A continuat

Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente I 911

Tabelul Al-1 — nu se poate

Pentru abrevieri, vezi p. 864. Pentru discuţii suplimentare, a se vedea capitolul(ele) 11, 17.

912 I Anexa 1 Medicamente cardiovasculare: tabele cuprinzătoare de medicamente

Sistemele stimulatoare cardiace (PM) şi cardioverter-defibrilator implantabil (ICD) constau dintr-un generator de impulsuri şi electrozi (sonda). Dispozitivele pot fi cu o singură cameră, cu două camere sau biventriculare. Aspectul radiografic toracic al sistemelor MP şi ICD tipice este prezentat în Figura A2-1.

PARTEA A — PACEMAKER

conduce

O varietate de derivaţii de stimulare sunt disponibile în comerţ. Acestea variază în funcţie de mecanismul de fixare, tipul de izolaţie, configuraţia (unipolară versus bipolară) şi tipul de conector (Tabelul A2-1). Impedanţa plumbului poate fi utilizată ca măsură a integrităţii plumbului. O impedanţă scăzută a plumbului se poate datora unui defect de izolaţie, în timp ce impedanţa ridicată a plumbului poate indica o ruptură a plumbului.

Concepte de bază de stimulare

Pragul de stimulare este stimulul electric minim necesar pentru a captura constant inima în afara perioadei refractare a inimii. Pragul poate fi descris prin „curba putere-durată" (Fig. A2-2), care grafică amplitudinea (măsurată în volţi) în funcţie de lăţimea impulsului (măsurată în msec). Valorile de pe sau deasupra curbei vor avea ca rezultat capturarea. Stimularea la o ieşire sub prag va duce la eşecul captării (Fig. A2-3). Acest lucru ar trebui să fie diferenţiat de condiţiile fără ieşire (cum ar fi cele datorate unei baterii epuizate a generatorului de impulsuri), în care nu este prezent niciun artefact de stimulare.

Sentirea este capacitatea stimulatorului cardiac de a detecta ritmul intrinsec al inimii. Amplitudinea intrinsecă se referă la dimensiunea (măsurată în milivolti) a semnalului electric detectat din atriu sau ventricul. Sensibilitatea este o setare programabilă deasupra căreia semnalele electrice vor fi interpretate ca origine cardiacă şi sub care semnalele electrice vor fi ignorate (Fig. A2-4). Undersensing este incapacitatea stimulatorului cardiac de a detecta semnalul electric intrinsec cardiac (vezi Fig. A2-4). Supradetecţia este detectarea unui semnal inadecvat (fie fiziologic sau nonfiziologic) (vezi Fig. A2-4). Tabelul A2-2 enumeră câteva surse potenţiale de interferenţă electromagnetică care pot cauza supradetecţie. Un magnet, când este plasat peste un stimulator cardiac, dezactivează capacitatea stimulatorului de a simţi, rezultând o stimulare continuă „asincronă".

Consideraţii privind programarea stimulatorului cardiac

Mod—Modul de stimulare programabil determină în ce camere stimulează şi simte stimulatorul cardiac şi modul în care acesta răspunde la semnalele detectate (Tabelul A2-3).1 Exemple de potenţial aspect ECG al stimularii cu două camere adecvate sunt prezentate în Figura A2-5.

Stimularea cu răspuns la frecvenţă—Acest lucru este conceput pentru a avea ca rezultat o creştere a frecvenţei cardiace proporţională cu o creştere a cererii metabolice. Este de obicei

utilizat pentru pacienţii cu sindrom de sinus bolnav. Sunt disponibili o varietate de senzori pentru detectarea creşterii cererii metabolice (Tabelul A2-4).

Pseudo-stimulator cardiac

Există o serie de caracteristici de programare care pot duce la apariţia unei defecţiuni a stimulatorului cardiac, adică stimulatorul cardiac nu reuşeşte să stimuleze la ritmul programat (Tabelul A2-5).

PARTEA B — CARDIOVERTER-DEFIBRILATOARE IMPLANTABILE

La fel ca stimulatoarele cardiace, ICD-urile pot fi cu o singură cameră, cu două camere sau biventriculare (vezi Fig. A2-1). Un sistem ICD poate fi distins de un sistem stimulator cardiac prin prezenţa uneia sau a două bobine şocante (vezi Fig. A2-1). Generatoarele ICD constau dintr-o baterie, un condensator, circuite şi carcasa dispozitivului sau „cutie".

Terapii programate pentru aritmii ventriculare

ICD-urile monitorizează continuu ritmul cardiac al pacientului. Atunci când sunt îndeplinite criteriile de detectare programabile prestabilite, dispozitivul oferă terapie pentru a restabili ritmul pacientului la normal. Terapiile sunt programate în funcţie de ritmul cardiac sau „zone". Fiecare zonă este programabilă şi specifică intervalul ritmului cardiac şi durata aritmiei necesare înainte de a declara o aritmie prezentă şi de a iniţia administrarea terapiei (Tabelul A2-6).

ICD-urile pot oferi două tipuri de terapii pentru a pune capăt aritmiilor ventriculare: terapii de înaltă tensiune (adică şocuri) sau stimulare anti-tahicardie (ATP). Socurile de înaltă tensiune (în mod obişnuit 30 până la 40 J maxim) sunt de obicei furnizate de la bobina ICD şi SVC la bobina RV, deşi pot fi utilizate configuraţii alternative de şoc (Fig. A2-6). Dispozitivele moderne furnizează şocuri bifazice (fluxul de energie inversează direcţia în timpul administrării), care sunt mai eficiente din punct de vedere energetic decât dispozitivele mai vechi care au furnizat şocuri monofazice. Unele dispozitive permit, de asemenea, programarea înclinării (scăderea tensiunii în timpul descărcării), 50% şi 65% fiind valorile cel mai frecvent utilizate. ATP poate fi utilizat pentru a termina nedureros ventricularul

tahicardie, de obicei prin eliberarea a 6 până la 10 bătăi ritmate la o frecvenţă puţin mai rapidă decât tahicardia. ATP are succes la terminarea TV chiar şi rapidă până la 80% din timp.2 Un exemplu tipic de zone programate cu ICD şi terapii este afişat pentru a pune capăt fibrilaţiei ventriculare şi a restabili ritmul sinusal. Puterea maximă de ieşire a dispozitivului ar trebui să fie cu 7 până la 10 J deasupra DFT sau ULV pentru a permite o defibrilare fiabilă în condiţii clinice.4 O serie de medicamente pot afecta DFT, în special medicamentele antiaritmice (Tabelul A2-7).5

Funcţionare cu magnet

Toate ICD-urile moderne sunt, de asemenea, stimulatoare cardiace şi, ca atare, au capacitatea de a trata nu numai ritmurile cardiace rapide, ci şi pe cele lente. Cu toate acestea, ICD-urile diferă de stimulatoarele cardiace prin răspunsul lor la aplicarea magnetului. Deşi stimulatoarele cardiace revin la stimularea asincronă în prezenţa unui magnet, ICD-urile nu. Pentru majoritatea ICD-urilor, magneţii dezactivează tahiaritmia

dispozitiv. Îndepărtarea magnetului restabileşte funcţionarea dispozitivului la normal.

„Şocuri nepotrivite”

Un şoc neadecvat este administrarea unui şoc pacientului dintr-un alt motiv decât o aritmie ventriculară susţinută. Frecvenţa cardiacă rapidă de origine nonventriculară (tahicardie sinusală sau fibrilaţie atrială cu o rată rapidă a răspunsului ventricular) care duc la şocuri ICD apar la 12% dintre pacienţii cu ICD.6 Zgomotul ambiental sau „zgomotul” datorat unei anomalii a plumbului (clapa de izolaţie sau fractură de plumb) poate duce, de asemenea, la şocuri inadecvate.

Lăţimea pulsului

(milisecunde)

Figura A2-2 Este prezentată o curbă rezistenţă-durată. Descrie relaţia dintre amplitudine (în volţi) şi lăţimea impulsului (în milisecunde). Valorile de pe sau deasupra curbei au ca rezultat captura. Valorile sub curbă vor avea ca rezultat

Figura A2-3 Este prezentat un exemplu de eşec intermitent la captare. Pot fi văzute vârfuri de ritm care marşează constant prin trasare, dar fiecare bătaie nu reuşeşte să provoace depolarizare ventriculară. Acest lucru poate apărea din cauza pragurilor de stimulare crescute, a unei ieşiri programate scăzute a stimulatorului cardiac, a bateriei epuizate a generatorului de impulsuri, a anomaliilor de plumb sau a unei perioade refractare prelungite.

Tabelul A2-2 Surse potenţiale de interferenţă electromagnetică

Electrocauter

Defibrilarea transtoracică

Litotripsie

Radiaţii terapeutice

Ablaţia cu radiofrecvenţă

RMN

Telefoane celulare

Securitatea aeroportului

Dispozitive antifurt

Magneţi

Figura A2-4 A, Undersensing a complexului QRS este demonstrată. Primul şi al patrulea complex QRS sunt bătăi cu ritm ventricular. Cu toate acestea, complexele QRS native (*) nu sunt detectate în mod corespunzător, ceea ce duce la eşecul de a inhiba stimularea. Ca urmare, sunt prezente vârfuri de stimulare ventriculară inadecvate). Deoarece apar în perioada refractară ventriculară, ele duc la eşecul de captare. Reprogramarea stimulatorului cardiac la o setare mai sensibilă a depăşit această problemă. Pragul de stimulare nu a fost crescut. B, supradetecţia atrială este prezentă. Electrograma atrială (EGM) (de jos) obținută în timpul interogării de rutină a stimulatorului cardiac demonstrează detectarea semnalului atrial intrinsec (T) şi supradetecţia „în câmp îndepărtat" a semnalului ventricular (#). Acest lucru este confirmat de canalul marker (AS = eveniment atrial detectat, VS = eveniment ventricular detectat).

Tabelul A2-3 Codul generic NASPE/BPEG revizuit pentru antibradicardie, frecvenţă adaptivă şi stimulare cu mai multe locaţii

Figura A2-5 Sunt prezentate exemple de aspectul potenţial ECG al stimularii cu două camere adecvate. A, Ritm sinusal fără ritm. B, Ritm sinusal cu stimulare ventriculară. C, Stimularea atrială cu conducere atrioventriculară intactă. D, dublu-

Majoritatea ICD-urilor au caracteristici programabile care pot reduce șansele ca un pacient să primească un șoc inadecvat (Tabelul A2-8).

Urmărire de rutină

Pacienţii cu ICD necesită monitorizare de rutină în ambulatoriu la fiecare 3 până la 6 luni. La fiecare vizită se efectuează interogarea dispozitivului

pentru a determina dacă au apărut aritmii semnificative în intervalul de când pacientul a fost văzut ultima dată. Alţi parametri care sunt, de asemenea, verificați de rutină sunt tensiunea bateriei; timp de încărcare completă a energiei (6 până la 10 secunde într-un dispozitiv nou, 12 până la 18 secunde într-un dispozitiv aproape de înlocuire electivă); pragul de ritm; amplitudine intrinsecă; și impedanța plumbului.

Tabelul A2-6 Programarea tipică a cardiooverter-defibrilatorului implantabil

C.

FV, fibrilație ventriculară; TV, tahicardie ventriculară.

Este prezentat un exemplu de programare tipică ICD pentru detectarea și tratamentul tahiaritmiei. Zona TV este programată să răspundă la aritmii în intervalul 170 până la 200 bătăi/min (lungimea ciclului 300 până la 350 msec). În acest caz, dacă 16 intervale sunt în

intervalul VT programat, atunci dispozitivul va începe să livreze terapia. Se va încerca mai întâi stimularea anti-tahicardie (ATP). Dacă aritmia persistă, vor fi aplicate o serie de şocuri, dispozitivul reţinând automat terapia suplimentară dacă ritmul scade sub limita de frecvenţă. Dacă ritmul cardiac este mai mare de 200 bătăi/min timp de 2 secunde, atunci se vor aplica terapiile FV. Primul şoc programat este de obicei cu 10 J peste pragul de defibrilare, restul terapiilor fiind programate la putere maximă.

ICD „bidon activ" A

Tabelul A2-7 Medicamente care pot afecta pragul de defibrilare

Medicament

Efect asupra DFT

Bobina RV
B

Figura A2-6 Sunt prezentate o varietate de configuraţii de circuit de şoc. Cablurile ICD transvenoase pot fi bobină dublă (6A şi 6B) sau bobină simplă (6C şi 6D). Pentru cablurile cu bobină dublă, energia este livrată de la (A) ICD („cutie activă") şi bobina SVC la bobina RV (polaritatea „iniţială" sau „AX la B") sau (B) de la bobina RV la bobina SVC şi ICD (polaritate „inversată" sau „B la AX"). Pentru cablurile cu o singură bobină, livrarea energiei este de la (C) ICD la bobina RV (polaritate „iniţială" sau „A la B") sau (D) bobina RV la ICD (polaritate „inversată" sau „B la A"). Sistemele cu bobină dublă au DFT cu 5-7 J mai mici, în medie, decât sistemele cu bobină simplă. DFT medie este aproximativ egală cu polaritatea standard sau inversată, deşi DFT poate varia cu 5-7 J cu polaritate diferită la fiecare pacient. Ocazional, poate fi întâlnit un sistem epicardic, în care livrarea de energie este între doi plasturi epicardici plasaţi chirurgical sau între un plasture epicardic şi cutia activă (neprezentată).

DFT, pragul de defibrilare.

Tabelul A2-8 Discriminatori de aritmie

Discriminator Cum funcţionează

Stabilitate

Măsoară variaţia de la bătaie la bătaie a duratei ciclului de aritmie. Reţine terapia pentru ritmuri neregulate.

Debut

Măsoară cât de brusc a fost debutul aritmiei. Întrerupe terapia cu excepţia cazului în care aritmia începe brusc.

Morfologie

Compară configuraţia QRS în timpul aritmiei cu configuraţia QRS de bază. Întrerupe terapia dacă QRS-ul aritmiei este similar cu QRS de bază.

Eficient în discriminarea între tahicardia ventriculară (de obicei foarte regulată) şi fibrilaţia atrială rapidă (de obicei neregulată).

Eficient în discriminarea tahicardiei sinusale de tahicardia ventriculară. Tahicardia ventriculară este de obicei bruscă la debut, în timp ce ritmul cardiac creşte mai treptat la pacienţii cu tahicardie sinusală.

Poate ajuta la evitarea şocurilor inadecvate pentru aritmiile supraventriculare.

Referinţe

Berstein AD, Daubert JC, Fletcher RD şi colab.: Codul generic NASPE/BPEG revizuit pentru antibradicardie, rată adaptivă şi stimulare multisite. PACE 2000;25:260-4.

Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO şi colab.: Studiu prospectiv randomizat multicentric de stimulare antitahicardică empirica versus şocuri pentru tahicardie ventriculară rapidă spontană la pacienţii cu defibrilatoare cardioverter implantabile: Stimularea tahicardiei ventriculare rapide reduce terapiile de şoc (II) Rezultatele trilaterale de durere Rx. Tiraj 2004;110:2591-6.

Gurevitz OT, Friedman PA, Glikson M, şi colab.: Discrepanţe între limita superioară a vulnerabilităţii şi pragul de defibrilare: Prevalenţă şi predictori clinici. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:728-32.

Russo AM, Sauer W, Gerstenfeld EP, et al: Testarea pragului de defibrilare: Este cu adevărat necesar în momentul inserării defibrilatorului cardioverter implantabil? Ritmul inimii 2005;2:462-3.

Qi X, Dorian P: Medicamente antiaritmice şi energia de defibrilare ventriculară. Chin Med J 1999;112:1147-52.

Alter P, Waldhans S, Plachta E, et al: Complications of implantable cardioverter-defibrilator therapy in 440 consecutive patients. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:926-32.

Dispozitive de suport circulator

James C. Fang şi Gregory S. Couper

O mare varietate de dispozitive mecanice de suport cardiac sunt disponibile comercial în Statele Unite (Tabelul A3-1).1 Acestea acoperă un spectru de eficacitate (putere hemodinamică) şi invazive. În general, cu cât un dispozitiv înlocuieşte mai complet funcţia cardiacă nativă, cu atât procedura de implantare devine mai invazivă şi potenţial complicată. Din punct de vedere istoric, scopul unor astfel de dispozitive a fost de a oferi zile până la săptămâni de sprijin circulator, dar astăzi utilizarea lor a fost extinsă pentru a oferi luni până la ani de sprijin circulator pentru a „pune" pacienţilor la transplant sau recuperare miocardică. Pentru pacienţii care nu sunt adecvaţi pentru transplant, un dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă (LVAD, HeartMate I XVE) este acum aprobat pentru suport circulator permanent.

Cel mai puţin puternic dispozitiv mecanic de asistenţă cardiacă este pompa cu balon intra-aortic (IABP). Cea mai eficientă aplicare a IABP este în insuficienţa cardiacă ischemică. Printr-o combinaţie de creşterea diastolică a fluxului sanguin coronarian şi descărcarea sistolica a ventriculului stâng, debitul cardiac poate fi suplimentat cu 15% până la 20%. IABP este, de asemenea, dispozitivul cel mai puţin invaziv, deoarece poate fi introdus de rutină percutanat, ocazional fără ghidaj fluoroscopic. Un sprijin hemodinamic mai mare poate fi realizat cu sistemele de bypass cardiopulmonar percutan (Bard CPS ReAct System, CR Bard, Billerica, Mass). Utilizarea lor este limitată în primul rând la laboratorul de cateterism cardiac pentru suport hemodinamic temporar în timpul intervenţiilor coronariene cu risc crescut. În special, ele sunt, de asemenea, limitate de incapacitatea de a descărca complet ventriculul stâng şi, prin urmare, pot fi utilizate doar ca suport pe termen scurt până când revascularizarea percutanată sau chirurgicală poate fi realizată. Tandem

Heart PTVA (CardiacAssist, Pittsburgh, Pa) poate fi, de asemenea, plasat percutanat şi furnizează până la 4 l/min de flux sanguin folosind o pompă centrifugă extracorporeală. Poate asigura descărcarea ventriculară stângă deoarece canula de intrare se află în atriul stâng peste septul interatrial printr-o puncţie transseptală. Cu toate acestea, sunt necesare catetere percutanate cu diametru mare (15 până la 17 Fr) pentru a furniza debite adecvate în artera femurală.2 Dispozitivele de asistenţă ventriculară (VAD) şi inimile artificiale totale (TAH) pot furniza 100% din debitul cardiac în majoritatea circumstanţelor. În unele condiţii, ieşirea VAD-urilor poate fi suplimentată cu ieşirea ventriculilor nativi. Deoarece TAH necesită îndepărtarea ventriculilor nativi, nu există o funcţie cardiacă nativă, ceea ce este problematic în cazul eşecului dispozitivului. În schimb, VAD-urile pot fi „susţinute" în cele din urmă de funcţia ventriculară nativă. În general, implantarea unui VAD sau TAH necesită abordări chirurgicale complete pe cord deschis, inclusiv expunerea chirurgicală suplimentară în abdomen pentru diferite componente. VAD-urile mai noi, cum ar fi pompele cu flux axial, sunt mai mici şi pot fi implantate printr-o toracotomie, chiar şi în afara bypass-ului cardiopulmonar. Cele mai multe dispozitive disponibile în prezent au catetere sau derivaţii percutanate. Dispozitivele viitoare vor fi complet implantabile cu transmisie transcutanată a energiei electromagnetice, oferind putere sau monitorizare pentru motoarele electrice interne, sau ambele.

FIZIOLOGIA SUPPORTULUI MECANIC CARDIAC

Contrapulsatie cu pompa cu balon intra-aortic

Ca dispozitiv mecanic de asistenţă cardiacă, IABP este capabil să mărească debitul cardiac într-un grad modest (în general < 25%). Contrapulsatia optima produce mai multe efecte fiziologice favorabile. Umflarea balonului creează o creştere a tensiunii arteriale diastolice şi creşterea presiunii de perfuzie coronariană. Deflaţia în timpul fazei izovolumice a sistolei are ca rezultat descărcarea precoce a ventriculului stâng sistolic şi creşte volumul sistologic. Figura A3-1 ilustrează o urmărire arterială tipică în timpul susţinerii bătăilor alternative (sincronizare 1:2) cu un timp adecvat pentru umflarea şi dezumflarea balonului. Volumul vascular creşte din cauza scăderii postsarcinii ventriculare stângi care rezultă din contrapulsarea IABP. Faza izovolumică a sistolei este scurtată, iar ejecţia înainte are loc mai devreme. La unii pacienţi decompensaţi, acest lucru este suficient pentru a restabili un debit cardiac adecvat, mai ales dacă există o componentă ischemică a insuficienţei lor cardiace. Având în vedere populaţiile mixte de pacienţi, a fost dificil de stabilit dacă descărcarea sistolică a ventriculului stâng sau creşterea diastolică aortică este efectul fiziologic dominant. Descărcarea sistolică a ventriculului drept a fost realizată şi cu contrapulsarea IABP în artera pulmonară atunci când insuficienţa ventriculară dreaptă catastrofală apare în timpul intervenţiei chirurgicale cardiace.

Consolele actuale permit declanşarea automată a pompei cu balon prin semnale QRS native, pipi de ritm sau detectarea presiunii pulsului. Îmbunătăţirile în designul consolei şi al cateterului au permis o transportare mai rapidă a gazului heliu în şi în afara balonului. În consecinţă, s-a îmbunătăţit capacitatea de a furniza contrapulsări eficiente în ciuda ritmurilor neregulate sau rapide, deşi există limite ale acestei abilităţi la pacienţii

individuali. De obicei, un cateter IABP este introdus printr-o teacă de livrare de 8 Fr, deşi se poate obţine un acces arterial mai mic dacă nu se foloseşte o teacă de inserţie.

Dispozitive de asistenţă ventriculară şi inimă artificială totală

VAD-urile sunt pompe puternice şi, în funcţie de designul specific al pompei, pot furniza cea mai mare parte sau totalitatea debitului cardiac normal în multe condiţii fiziologice. VAD-urile sunt conectate la structurile inimii stângi sau drepte (atrii sau ventricule şi la artera mare corespunzătoare) deviind sângele departe de partea susţinută, ocolindu-l în esenţă.

Lungimea canulei depinde de dispozitiv, camerele canulate şi poziţia pompei de sânge faţă de inimă. Inima nativă rămâne să se recupereze sau, în cazul rar al insuficienţei VAD, reia debitul cardiac nativ. TAH înlocuieşte complet funcţia ventriculilor nativi îndepărtaţi. Ca urmare, defectarea TAH este imediat fatală.

Sângele poate fi pompat folosind dispozitivele în două moduri de bază: (1) flux pulsatil sau (2) flux continuu minim pulsatil. Pompele cu debit pulsatil creează unde puls normale sau sinusoidale, adesea imposibil de distins de contururile normale ale pulsului arterial (Fig. A3-2). Ele deplasează volumul de sânge la rate fiziologice, necesitând o schimbare compensatorie a volumului (de obicei a aerului) într-o cameră de complianţă sau în exterior pentru a preveni generarea unui vid în timpul ciclului. Pompa poate fi acţionată de o pompă pneumatică externă (consolă) sau de un motor electric intern. Thoratec HeartMate I XVE (Thoratec, Pleasanton, CA) este configurat pentru pompare pneumatică de rezervă în cazul unei defecţiuni electrice interne. Exemple de pompe pneumatice includ Abiomed BVS 5000 (Abiomed Cardiovascular, Inc., Danvers, MA), Thoratec PVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, CA), Thoratec Pneumatic HeartMate (Thoratec, Berkeley, CA) şi Cardiowest TAH (SynCardia Systems, Tuscon). Pompele electrice includ Thoratec HeartMate I XVE şi VAD-uri Novacor (WorldHeart, Ottawa, Canada).

Pompele cu debit continuu se bazează pe modele cu debit centrifugal sau axial. Variaţiile ciclice ale debitului şi ale presiunii de ieşire pot apărea ca urmare a activităţii cardiace native, rezultând o presiune a pulsului de amplitudine scăzută. O pulsatilitate mai mare poate fi obţinută prin adăugarea pe termen scurt a unui IABP. Pompele centrifugale de sânge au fost printre primele care au câştigat popularitate ca VAD pe termen scurt sau în sistemele de oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO). Volumul de sânge rămâne constant şi scăzut (faţă de pompele pulsatile) în majoritatea pompelor rotative, rezultând o dimensiune mult mai mică a pompelor de sânge şi a canulelor. În mod similar, pompele cu flux axial sunt mai mici şi permit implantarea internă la pacienţii mai mici, cum ar fi femeile şi copiii (aria suprafeţei corporale [BSA] < 1,5 m2). În cele din urmă, durabilitatea poate fi mai mare cu pompele cu debit axial, deoarece acestea pot fi alimentate folosind rotoare acţionate magnetic şi levitate. Un număr mare de pompe rotative promiţătoare, atât axiale, cât şi centrifuge, se află în prezent în studii clinice pe oameni.

FACTORI CLINICI IMPORTANŢI ÎN ASISTENŢA MECANICĂ CARDIACĂ

Aritmii ventriculare fulminante

Tahicardia ventriculară preoperatorie frecventă sau fibrilaţia ventriculară ocazională pot fi tolerabile şi tratabile după implantarea LVAD. De fapt, aritmiile se pot rezolva cu repausul ventriculului stâng. Prezenţa unui VAD mecanic poate duce, de asemenea, la o stabilitate hemodinamică suficientă pentru a permite cartografierea şi ablaţia tahicardiei ventriculare. Ocazional, aritmiile ventriculare se pot agrava după implantarea dispozitivului, probabil din cauza reintrarii în jurul locului de canulare ventriculară. În general, aritmiile ventriculare post-VAD ar trebui controlate fie farmacologic, fie prin ablaţie, deoarece aritmiile ventriculare susţinute compromit fluxurile optime de VAD şi pot duce la formarea de trombus intraventricular.

Cu toate acestea, dispozitivele de asistenţă biventriculară (BiVAD) şi, în funcţie de intenţie, TAH oferă cele mai fiabile şi stabile forme de sprijin atunci când sunt prezente modele fulminante sau maligne de aritmii ventriculare. ECMO este acceptabil temporar, mai ales în circumstanţa unui stop cardiac. Poate fi folosit ca punte către un dispozitiv alternativ după stabilizare timp de 1 până la 2 zile. Poate fi necesară o septostomie atrială pentru a asigura descărcarea inimii stângi şi evitarea edemului pulmonar. Această strategie este crucială dacă inima stângă nu ejectează deloc.

Figura A3-2 (Vezi şi Planşa color A3-2.) Înregistrarea simultană a intraVAD (săgeata dreapta) şi a presiunii arterei femurale (săgeata stânga). Forma de undă a arterei femurale similară cu ejecţia nativă, cu excepţia presiunii crescute a pulsului.

Disfuncţie hepatică sau renală avansată

Disfuncţia de organ secundar rezultă dintr-o combinaţie de şoc acut, debit cardiac scăzut cronic şi congestie pasivă secundară insuficienţei cardiace drepte. Atunci când mai multe organe prezintă disfuncţie secundară, ar trebui să se acorde o atenţie serioasă suportului biventricular, mai degrabă decât suportului ventricular stâng izolat. BiVAD sau TAH elimină problemele de insuficienţă cardiacă dreaptă şi debitul cardiac marginal observate uneori devreme după implantarea LVAD izolată.

Insuficienţă cardiacă dreaptă

În esenţă, un diagnostic clinic în urma implantării izolate de LVAD, această problemă are ca rezultat limitarea debitului cardiac, insuficienţa tricuspidiană şi creşterea presiunii atriale drepte cu congestie viscerală, ascită şi edem periferic. Este consecinţa interacţiunii dintre ventriculul drept şi postîncărcarea (sau impedanţa) patului arterial pulmonar. Nepotrivirea funcţiei slabe a ventriculului drept (definită în general printr-un RVEDP sau CVP > 20 mm Hg) cu presiunea arterială pulmonară normală sau scăzută şi rezistenţa prezice cel mai mare risc de a necesita un dispozitiv de asistare a ventriculului drept (RVAD) în combinaţie cu un LVAD. arborele arterial pulmonar. Odată cu timpul şi descărcarea cronică a

ventriculului stâng, rezistenţa vasculară pulmonară va scădea şi poate permite înţărcarea suportului inotrop al ventriculului drept.

Dimensiunea pacientului

La pacienţii cu o BSA mai mare de 1,5 m2, majoritatea dispozitivelor implantabile se potrivesc cu uşurinţă în cavităţile toracice şi abdominale. Pacienţii extrem de mari (BSA > 2,5 m2) necesită dispozitive capabile să pompeze > 6 L/min. Pacienţii mici cu un BSA < 1,5 m2 pot să nu fie potriviţi pentru VAD-uri sau TAH pulsatile implantabile; VAD-urile extracorporale pot fi o opţiune mai bună. Când BSA este < 1,2 m2, Thoratec PVAD poate funcţiona cel mai bine, deoarece volumul stroke poate fi scăzut proporţional cu dimensiunea pacientului. VAD centrifugal sau ECMO este o opţiune pe termen scurt la pacienţii mai mici, în special în populaţia pediatrică. După cum sa revizuit anterior, pompele rotative mai noi pot fi implantabile într-un interval de dimensiuni mai larg decât VAD-urile sau TAH-urile implantabile actuale.

Anticoagulare

Utilizarea dispozitivelor mecanice pentru susţinerea circulaţiei necesită utilizarea de anticoagulante, agenţi antiplachetari sau ambele pentru a preveni complicaţiile tromboembolice. IABP necesită în general anticoagulare sistemică cu un timp de tromboplastină parţială activată ţintă (aPTT) de 50 până la 70 de secunde folosind heparină. Pentru VAD de sprijin pe termen scurt, cum ar fi dispozitivul Abiomed, anticoagularea este de obicei realizată cu heparină nefracţionată şi un timp de coagulare activat (ACT) ţintă de 150 până la 200 de secunde. Anticoagularea cu VAD de suport pe termen lung, cum ar fi dispozitivul Thoratec, necesită de obicei warfarină cu un raport internaţional normalizat (INR) ţintă de 2,0 până la 2,5. În schimb, HeartMate VAD necesită doar aspirina pentru anticoagulare din cauza formării unui strat pseudointimal în porţiunea de contact cu sângele a carcasei de titan. Cu toate acestea, în toate cazurile de anticoagulare, obiectivele terapeutice trebuie individualizate pentru a preveni complicaţiile hemoragice.

Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) este o problemă de management din ce în ce mai frecventă în terapia de sprijin circulator mecanic. O serie de agenţi, inclusiv argatroban, bivalirudin şi fondaparinux, au fost utilizaţi de diferite centre pentru îngrijirea postoperatorie, dar nu există strategii actuale universal acceptate. Spre deosebire de heparină, nu există antidoturi pentru antitrombinele directe sau agenţii anti-Xa, situaţie care complică gestionarea sângerării perioperatorii şi a accidentului vascular cerebral atunci când sunt utilizate aceste medicamente.

Durata suportului

Punte de recuperare pentru insuficienţă cardiacă acută (Fig.A3-3)

Sprijinul cu succes pentru recuperare după o intervenţie chirurgicală pe cord deschis sau infarct miocardic are loc atunci când asomarea miocardică este procesul dominant. Selectarea adecvată a pacienţilor duce, în general, la utilizarea dispozitivului pentru mai

puţin de 7 până la 10 zile. Un debut distinct al disfuncţiei miocardice şi insuficienţa cardiacă acută caracterizează miocardita fulminantă. Durata asistenţei necesare în această setare este foarte variabilă şi poate dura câteva săptămâni. În consecinţă, ar trebui să fie ales un dispozitiv capabil de această durată de sprijin. Cu toate acestea, criteriile pentru a determina caracterul adecvat al recuperării miocardice rămân neclare şi, în majoritatea cazurilor, recuperarea miocardică va fi mai puţin frecventă.4-6

Puntea către transplant (Fig. A3-4)

Numeroşi factori legaţi de pacient afectează perioada de timp în care dispozitivul este utilizat în aşteptarea unui transplant. O aşteptare lungă poate fi anticipată dacă pacientul este de dimensiuni mari sau a fost foarte sensibilizat la antigenele leucocitare umane. Poziţia pacientului pe o listă de transplant depinde de logistica actuală a băncii regionale de organe (număr de pacienţi în acelaşi statut şi cu aceeaşi grupă sanguină), care poate varia în timp.

Figura A3-3 Insuficienţă cardiacă acută. ECMO, oxigenare membranară extracorporală; VS, ventriculul stâng; LVAD, dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă; VAD, dispozitiv de asistenţă ventriculară; FV, fibrilaţie ventriculară; TV, tahicardie ventriculară. *Debitul scăzut poate fi definit de, dar fără a se limita la acesta, indicele cardiac < 2 L/min/m2, tensiunea arterială sistolică < 80 mm Hg, presiunea în pană > 20. f Consultaţi Capitolul 17 pentru discuţii cu privire la factorii preoperatori care trebuie luaţi în considerare înainte de plasarea VAD.

Problemele particulare legate de pacient necesită sprijin mecanic prelungit înainte de transplantul cardiac pentru rezolvare. Exemplele includ disfuncţie multi-organică avansată, debilitate fizică severă, malnutriţie cu caşexie şi hipertensiune arterială pulmonară severă.

Posibilii candidaţi pentru transplant trebuie să îndeplinească liniile directoare tipice de includere şi excludere (vezi capitolul 17). În timpul suportului prelungit, LVAD-urile implantabile oferă avantajul externării la domiciliu, evitând complicaţiile nosocomiale ulterioare.

SISTEMUL PERMANENT (TERAPIA DESTINATIA)

Studiul de referinţă REMATCH a stabilit superioritatea suportului VAD faţă de managementul medical (adică, intravenos

Figura A3-4 Insuficienţă cardiacă cronică. LVAD, dispozitiv de asistenţă ventriculară stângă; TAH, inimă artificială totală; VAD, dispozitive de asistenţă ventriculară.

suport inotrop) pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal la pacienţii consideraţi inadecvaţi pentru transplantul cardiac.7 Centrele pentru rambursare Medicare şi Medicaid şi FDA au stabilit linii directoare pentru selecţia pacienţilor. Aceste criterii includ prezenţa insuficienţei cardiace de clasă IV refractare din punct de vedere medical de la New York Heart Association, determinarea că pacientul nu este candidat la transplant şi speranţa de viaţă a pacientului mai mică de 2 ani. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că eşecul dispozitivului este o limitare majoră a acestei strategii şi apare adesea în decurs de 18 luni de la implantare. Înlocuirea VAD sau a părţilor sale disfuncţionale (adică regurgitarea valvei de intrare) poate fi efectuată, dar este plină de problemele obişnuite asociate cu chirurgia cardiovasculară recurentă majoră (vezi mai târziu). În prezent, numai Thoratec HeartMate XVE LVAS este aprobat în Statele Unite pentru terapia de destinaţie.

Conversia Dispozitivelor

Atunci când intenţia de asistenţă trece de la o punte iniţială pe termen scurt la recuperare la suport de durată mai lungă, poate fi necesară conversia de la un dispozitiv de suport pe termen scurt, cum ar fi un VAD centrifugal, ECMO sau un VAD extracorporeal (de exemplu, Abiomed), la un dispozitiv cu capacitate de suport pe termen lung. În absenţa unor aritmii ventriculare severe în curs, hepatice

Figura A3-5 (Vezi, de asemenea, Placa de culoare A3-5.) Inimă explantată care demonstrează utilizarea a două dispozitive de asistenţă ventriculară diferite pentru suport biventricular „hibrid”, implicând atât sisteme intracorporeal, cât şi extracorporeal. Dispozitivul de asistenţă al ventriculului stâng este Thoratec HeartMate cu canulă de intrare în apexul ventricular stâng şi canulă de ieşire (tubul Dacron din stânga fotografiei) în aorta ascendentă. Dispozitivul de asistenţă pentru ventricul drept este Thoratec (dispozitiv extracorporeal nu este prezentat) cu canulă de intrare în atriul drept şi canulă de ieşire (tubulatură Dacron în mijlocul fotografiei) în artera pulmonară principală. (Cu amabilitatea Marc Barry, MD, şi Greg Couper, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

iar insuficienţa renală sau insuficienţa ventriculară dreaptă, conversia la un LVAD izolat este probabil să aibă succes. Atunci când situaţia clinică necesită asistenţă biventriculară prelungită, dispozitivele precum Thoratec VAD sau TAH sunt cea mai bună soluţie, evitând sistemele hibride (Fig. A3-5) care au ca rezultat rate de succes mai mici.

DISFUNCŢIA ŞI INFECŢIA DISPOZITIVULUI

Defecţiunea dispozitivului este o complicaţie inevitabilă a tehnologiei dispozitivelor aprobate în prezent, atribuită „uzurii” introduse sistemelor mecanice care se confruntă cu solicitări şi tensiuni variabile. În schimb, noile pompe cu debit continuu pot evita această

problemă datorită sistemului electromagnetic care antrenează rotoarele. Cele mai frecvente defecţiuni ale dispozitivului implică fie degenerarea supapei de intrare care duce la „regurgitarea" VAD şi uzura rulmenţilor a motorului care duce la defectarea pompei. Modificările recente aduse designului şi software-ului VAD au îmbunătăţit longevitatea acestor dispozitive. Diagnosticul prezenţei unor astfel de probleme mecanice poate fi făcut, în general, prin analiza formei de undă, analiza filtrului de ieşire, fluoroscopia dispozitivului, ecocardiografie8 şi cateterizarea cardiacă.9 Infecţiile implică, în general, transmisia percutanată şi pot fi gestionate prin îngrijirea atentă a plăgii chirurgicale şi terapie cu antibiotice. Infecţiile care nu răspund necesită crearea chirurgicală a unei noi căi de transmisie percutanată sau chiar explantarea dispozitivului.

Referinţe

Stevenson LW, Kormos RL, Barr ML, et al: Mechanical cardiac support 2000: Current applications and future trial design: June 15-16, 2000 Bethesda, Md. Circulation 2001;103:337-42.

Thiele H, Lauer B, Hambrecht R, şi colab.: Reversarea şocului cardiogen prin asistenţă percutanată de bypass arterial atrial-femural stâng. Tiraj 2001;104:2917-22.

Nakatani S, Thomas JD, Savage RM şi colab.: Predicţia disfuncţiei ventriculare drepte după implantarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng. Circulation 1996;94(9 Suppl):II216-21.

Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, et al: Incidenţa scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistenţă ventriculară stângă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation 1998;98:2383-9.

Simon MA, Kormos RL, Murali S, et al: Recuperarea miocardică folosind dispozitive de asistenţă ventriculară: Prevalenţă, caracteristici clinice şi rezultate. Circulation 2005;112(9 Suppl):I32-6.

Dandel M, Weng Y, Siniawski H, et al: Rezultate pe termen lung la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică după înţărcare de la dispozitivele de asistenţă ventriculară stângă. Tiraj 2005;112

(9 Suppl): I37-45.

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ şi colab: Asistenţă mecanică pe termen lung a ventriculului stâng pentru insuficienţa cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med 2001;345:1435-43.

Horton SC, Khodaverdian R, Chatelain P, et al: Left ventricular assist device disfunction: O abordare a diagnosticului prin ecocardiografie. J Am Coll Cardiol 2005;45:1435-40.

Horton SC, Khodaverdian R, Powers A, et al: Left ventricular assist device disfunction: A systematic approach to diagnostic. J Am Coll Cardiol 2004;43:1574-83.

HDL, lipoproteine de înaltă densitate; HTA, hipertensiune arterială; LDL, lipoproteine de joasă densitate.

în copilărie sau la vârsta adultă tânără ar trebui să ridice întotdeauna suspiciunea de hipertensiune arterială secundară. La fete sau femei tinere, trebuie luată în considerare displazia fibromusculară. Debutul brusc sau agravarea bruscă a hipertensiunii preexistente după vârsta de 50 de ani, în special la un pacient care fumează sau are alţi factori de risc cardiovascular sau care are ateroscleroză coronariană, carotidiană sau aorto-iliacă cunoscută, ar trebui să ridice suspiciunea de hipertensiune arterială renovasculară fie singură, fie suprapusă pe un fundal de hipertensiune arterială esenţială.

Ateroscleroza este o boală sistemică. Prezenţa bolii într-un singur pat vascular creşte probabilitatea bolii în alte paturi vasculare. De exemplu, boala renovasculară aterosclerotică semnificativă a fost identificată la 7% până la 39% dintre pacienţii evaluaţi pentru boală coronariană.12-17 În aceste studii, analizele multivariate au demonstrat că vârsta înaintată, tensiunea arterială sistolica mai mare, antecedentele de boală cerebrovasculară sau vasculară periferică şi funcţia renală redusă au fost predictori independenţi ai coexistenţei bolii renovasculare. În plus, boala renovasculară a fost observată la 36% dintre pacienţii evaluaţi pentru boală vasculară periferică şi la 10% dintre pacienţii la autopsie care aveau dovezi clinice de accident vascular cerebral.18,19

Până la o treime dintre pacienţii care prezintă sindrom de hipertensiune arterială accelerată (hemoragii retiniene) sau malign (edem papile) au o etiologie renovasculară subiacentă. Boala renovasculară este prezentă la până la 17% dintre pacienţii cu diabet zaharat de tip 220 şi la 20% dintre pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă.21

*US Food and Drug Administration Clasa C, după cum este menţionat în nota de subsol la Tabelul 39-1.

^ Efectele adverse pentru toţi agenţii, cu excepţia celor menţionate, pot include cefalee, înroşirea feţei, greaţă şi tahicardie (în primul rând din cauza hipotensiunii abrupte şi activării simpatice reflexe).

*Pentru atacul inițial și prevenirea recidivelor.

„Pentru efuziunile autoreactive şi uremice asociate cu bolile ţesutului conjunctiv.

„Pentru recidive frecvente şi simptomatice.

§Pentru pericardita recurenta la pacientii in stare generala proasta sau in crize frecvente.

„Pentru recidive frecvente, foarte simptomatice, rezistente la terapia medicală.

ADA, adenozin deaminaza; IFy, interferon gamma; LDH, lactat dehidrogenază; PCR, reacţie în lanţ a polimerazei.

40 de luni.40 În mod similar, într-o meta-analiză de 30 randomizate studiile clinice, incidența infarctului miocardic (IM) a fost